UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1941 N° 15

Contribution à l'Etude du Traitement des Méningites Cérébro - Spinales à Méningocoques (de l'emploi des Sulfamides)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 25 Juillet 1941

par

ROUQUETTE MARCEL

Né le 10 Octobre 1914 à HAMMAM-BOU-HADJAR (Dép. d'Oran)

JURY

MM. SENEVET, *Professeur de Parasitologie et de Zoologie médicale* ..... Président

PORTES, *Professeur de Physique médicale* ..... } Juges

SARROUY, *Agrégé* (Médecine) ..... } Juges

THIODET, *Agrégé* (Médecine) ..... } Juges

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1941 N° 15

Contribution à l'Etude du Traitement des Méningites Cérébro-Spinales à Méningocoques

(de l'emploi des Sulfamides)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 25 Juillet 1941

par

ROUQUETTE MARCEL

Né le 10 Octobre 1914 à HAMMAM-BOU-HADJAR (Dép. d'Oran)

JURY

MM. SENEVET, *Professeur de Parasitologie et de Zoologie médicale* ..... Président

PORTES, *Professeur de Physique médicale* .....

SARROUY, *Agrégé* (Médecine) ..... } Juges

THIODET, *Agrégé* (Médecine) .....

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚕, I. ⬤).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚕, I. ⬤).
Assesseur	CABANES (✻, ⚕, I. ⬤).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ⬤).
Histologie et Embryologie	BENOIT (I. ⬤).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚕, I. ⬤).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ⬤).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ⬤).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ⬤, ❁, O. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (✻, A. ⬤).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻. ⚕, I. ⬤).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚕, I. ⬤).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ⬤).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ⬤).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ⬤).
Bactériologie	PINOY (✻, I. ⬤).
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ⬤).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ⬤).
Clinique de maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ⬤).
Anatomie	DE RIBET (✻, ⚕, I. ⬤).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✻, ⚕, I. ⬤).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✻, ⚕, I. ⬤).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ⚕, I. ⬤).
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Clinique médicale et hygiène infantile	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✻, ⚕, I. ⬤). — M. LEBLANC (✻, ⚕, I. ⬤).
M. COURRIER (✻, ⚕, I. ⬤). — WEBER (✻, ⚕, I. ⬤).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚕, I. ⬤), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✻, I. ⬤). agrégé (Chirurgie)

AGREGES

Accouchements	MM. JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ⬤).
	THIODET (⚕).
	SARROUY (✻, ⚕).
Histologie	KEHL.
Chirurgie	CURTILLET.
	GOINARD.
	SABADINI (A. ⬤).
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ⬤).
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ⬤).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MA MERE

A MON PERE

A MA TANTE

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur SENEVET

qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'être notre président de thèse.

A Monsieur le Professeur agrégé SARROUY

qui nous a si obligeamment accueilli et aidé de ses conseils.

A MES JUGES :

Monsieur le Professeur PORTES

Monsieur le Professeur Agrégé THIODET

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A Monsieur le Docteur G. POUMEAU-DELILLE

Ancien Chef de clinique de la Faculté

Médecin assistant de l'hôpital Saint Louis

En témoignage de ma vive gratitude pour les nombreux et judicieux conseils qu'il m'a prodigués pendant mes études.

A Monsieur le Docteur L. MONTERO

avec mon affectueuse reconnaissance.

A MES AMIS

Contribution à l'Étude du Traitement des Méningites Cérébro-Spinales à Méningocoques

(de l'emploi des Sulfamides)

Introduction

Il est une question qui, aujourd'hui, est au premier plan de l'actualité thérapeutique, c'est celle des sulfamides, particulièrement dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. Beaucoup de travaux ont déjà été faits sur cette question, mais les opinions apparaissent encore partagées sur l'efficacité respective du sérum et de la médication sulfamidée.

Nous avons la bonne fortune de pouvoir présenter aujourd'hui une série de 11 observations de méningite cérébro-spinale à méningocoques : sept suivies à l'hôpital militaire de Meknès du 21 janvier 1940 au 1er juin 1940 et quatre à l'hôpital militaire Baudens d'Oran du 29 octobre 1939 au 2 mai 1940.

Parmi ces méningites, dix ont subi un traitement mixte : sérum et sulfamide et une a été traitée uniquement par la sulfamide. En l'occurence, un seul corps sulfamidé a été employé dans tous les cas : le corps 693 ou Dagénan. Il a toujours été administré par voie buccale et voie sous-cutanée. Les résultats ont été si efficaces que la mortalité a été nulle. Ce modeste travail servira donc dans une faible mesure à consacrer la valeur thérapeutique des sulfamides dans une affection au pronostic toujours redoutable.

Nous remercions vivement Messieurs les Docteurs DUFFAU *et* ROCCHISANI *d'avoir si obligeamment mis à notre disposition la série des onze observations, et nous les prions de vouloir bien trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance.*

Historique de la Méningite Cérébro-Spinale et de ses différents traitements.

Chapitre Premier

Historique de la Méningite Cérébro-Spinale et de ses différents traitements

Période clinique.

L'histoire de la méningite cérébro-spinale à méningocoques est de date relativement récente. Longtemps, elle fut confondue dans le groupe général des fièvres cérébrales. On l'avait pourtant observée en 1805 à Genève et en 1814 à Grenoble, mais son individualité n'avait pu être mise en lumière.

Depuis 1822, on décrivait également en Allemagne sous le nom d' « epidemische Genickstarre » (raideur de la nuque épidémique) une sorte de maladie épidémique, mais là encore la notion de maladie autonome n'apparaissait pas. Enfin, en 1837, à l'occasion d'une épidémie dans une garnison de Bayonne, la méningite cérébro-spinale est cliniquement individualisée comme une entité nosologique nouvelle.

A l'époque, le pronostic de cette affection était considéré comme à peu près fatal dans la proportion de 80 %, en particulier chez le nourrisson. Comme on en ignorait encore la cause, le traitement était purement symptomatique.

Découverte du Méningocoque et Période de la Sérothérapie.

Puis en 1886, Weichselbaum apporte la preuve indiscutable de l'existence de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par la découverte du ménin gocoque. Maintenant que l'on connaissait la cause, il était possible d'instituer un traitement étiologique. Pourtant, il fallut attendre 1906 pour que Flexner, en Amérique, Kolle et Wasserman en Allemagne et 1907, pour que Dopter, en France, préparent les premiers sérums antiméningococciques.

Dès le début de leur emploi, la situation change, et la grande efficacité des sérums surtout monovalents donne des résultats si inespérés que les statistiques sont bouleversées et que la mortalité moyenne de la méningite cérébro-spinale tombe de 80 à 25 et même, dans certains cas, à 15 %.

Ainsi dès cette époque, la gravité de cette redoutable affection s'était donc considérablement atténuée grâce à l'effet thérapeutique du sérum.

Devant l'ampleur des résultats acquis, la rapidité et la puissance du traitement, l'enseignement thérapeutique imposa peu à peu comme une obligation l'injection automatique de sérum antiméningococcique polyvalent chez tout méningitique à liquide céphalo-rachidien purulent, même avant tout renseignement de laboratoire. Et cette manière de voir ne comportait aucune restriction : devant tout liquide céphalo-rachidien purulent, le réflexe thérapeutique devait être la réinjection immédiate de sérum anti-

méningococcique polyvalent. Ce n'est qu'une fois l'étiologie méningococcique exacte élucidée que l'on pouvait user de sérum monovalent.

Déclin de la Sérothérapie.

Pour l'époque, c'était une médication excellente, car son efficacité était très grande. Mais à partir de 1916, les échecs de la sérothérapie se multiplient progressivement ; peu à peu, la mortalité moyenne augmente au point que la thérapeutique sérothérapique semble impuissante, car les statistiques actuelles se révèlent presque aussi mauvaises qu'avant l'emploi du sérum. C'est Debré qui signale une mortalité de 46 % dans une statistique très favorable au sérum. D'autre part, Weill-Hallé sur 21 cas enregistre 17 morts, soit une mortalité de 80 % dans le service de crêche de l'Hôpital des Enfants Malades de janvier 1932 à juin 1937. Weill-Hallé en déduit que la méningite cérébro-spinale est presque toujours fatale chez le nourrisson. La plupart de ces échecs, d'ailleurs, sont attribués à la plus grande fréquence, dans les exsudats méningés, du méningocoque B, particulièrement virulent et contre lequel l'action du sérum monovalent correspondant se révèle plutôt inconstante. On invoque aussi les associations microbiennes et la plus grande tendance des lésions au cloisonnement.

Apparition de nouvelles Thérapeutiques : Abcès de fixation, vaccinothérapie, etc...

La sérothérapie se montrant tout à fait insuffisante, on recherche alors d'autres procédés de guérison qui

purent, dans quelques cas, redresser une situation bien compromise. On essaie bien l'abcès de fixation, mais devant l'inconsistance et l'inconstance des résultats, on abandonne ce brutal moyen thérapeutique.

Certains, s'inspirant des théories microbiennes de PASTEUR, créent une vaccinothérapie. Mais ses succès ne s'affirmeraient que dans des méningites subaiguës à évolution traînante. Ce ne serait qu'une variante de la méthode de choc. Et REUILLY, à l'Hôpital Claude - Bernard, perfectionnant la méthode dans ce sens, crée la protéinothérapie spécifique en injectant les protéines obtenues à partir des méningocoques lysés. Par ce moyen, l'efficacité thérapeutique de ce médicament, très faible au début des méningites aiguës, devient beaucoup plus nette au décours d'une évolution traînante et ce résultat est obtenu uniquement par un choc protéinique tardif.

Devant ces résultats certains, mais peu nombreux, certains cliniciens s'orientent avec espoir vers les agents chimiques. En effet, les résultats donnés par ces derniers dans le traitement de la blennorragie et la parenté qui existe entre gonocoque et méningocoque incitent certains chercheurs à utiliser les sels d'acridine dans la méningite cérébro-spinale. ESBACH, par exemple, sur 3 cas obtient 3 guérisons rapides avec 1, 2 ou 3 injections intra-rachidiennes de 5 ou 10 cc. d'une solution d'acridine à 1/20.000. Mais c'est une médication très dangereuse et qui n'est employée que dans les cas graves résistant à toute autre thérapeutique.

Apparition de la Sulfamidothérapie.

C'est alors qu'en 1937, les auteurs américains révèlent les merveilleurs résultats obtenus par eux dans le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par la sulfamide. Depuis cette époque, les travaux se sont multipliés sur le même sujet. Dans la grande majorité des cas, les conclusions sont si enthousiastes que l'ère de la sérothérapie antiméningococcique semble près d'être close, car la réussite brillante de la sulfamide impose des comparaisons à l'esprit des cliniciens qui ne sont plus asservis comme auparavant à l'emploi exclusif de la sérothérapie; les inconvénients de sérum sont ainsi précisés.

Procès de la Sérothérapie.

Tixier déclare que le sérum est inopérant dans la plupart des cas. Il lui reproche, d'autre part, de déclencher au bout de huit à dix jours une réaction sérique qui souvent masque les résultats bienfaisants de la thérapeutique. D'autre part, toujours d'après Tixier, le sérum à la longue rendrait le méningocoque résistant à l'action de la sulfamide et, pour étayer cette affirmation, il cite le cas d'un enfant de deux ans atteint de méningite cérébro-spinale traitée depuis le 6 mai 1938 par le sérum (3 flacons) et chez lequel la chimiothérapie employée par voie buccale et intra-rachidienne, du 17 au 31 mai, s'est révélée inefficace, car la terminaison fut fatale. En contrepartie, Abbas-Amer cite 5 cas traités pendant dix

jours par le sérum et qui, pourtant, sont restés sensibles à la sulfamide puisqu'ils ont guéri.

Rathery, R. Bolzinger et Ph. Decourt concluent pour leur part à l'inutilité de la sérothérapie d'emblée. La seule sérothérapie qui leur paraîtrait possible est la monovalente après identification exacte du germe.

Pour Rathery, la seule indication du sérum monovalent serait la résistance du germe à la sulfamide. A l'appui de cette affirmation, il cite leurs résultats : sur 11 malades traités par la sérothérapie dans des cas de chimiorésistance, 8 furent sauvés. Seule, la chimiothérapie n'aurait pu les garantir. D'ailleurs pour Lemierre, dans ces cas, l'action du sérum relèverait d'un choc protéinique banal.

Pourtant, les observation de Charles Gernez et Claude Huriez, celles de Celice, Reuilly et Mademoiselle Veloppé, de Gournay et Molitor, de R. Martin, Sicard et Mademoiselle Boucart, de Rathery, Bolzinger et Ph. Decourt permettent d'insister sur « *les effets brillants de la sérothérapie monovalente en dernière ressource dans les cas très rares de sulfamido-résistance* ».

Enfin, on a formulé contre le sérum deux arguments qui, pour ne pas être d'ordre thérapeutique, n'en présentent pas moins une grosse importance en clientèle de ville. Ce sont Jean Mornet (de Blois) et Georges de Lecluse qui ont, en effet, parlé de la difficulté morale de faire accepter les ponctions lombaires par le malade et aussi des difficultés pécu-

niaires que peut soulever un traitement sérothérapique toujours très onéreux. En contre-partie, la sulfamide n'oblige pas à faire des ponctions lombaires répétées et est beaucoup plus économique que le sérum.

Conclusion.

De la confrontation de ces diverses opinions, on peut conclure que la majorité des auteurs considèrent actuellement la sulfamide comme la médication héroïque des méningites cérébro-spinales à méningocoques.

Quant à l'abcès de fixation, la vaccinothérapie, la protéinothérapie, l'emploi des sels d'acridine, le sérum lui-même, ils ne sont considérés que comme des médications adjuvantes de la sulfamidothérapie.

Les Sulfamides.

CHAPITRE II

Les Sulfamides

I. — FAITS EXPERIMENTAUX.

HISTORIQUE.

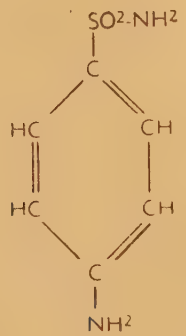
a) *Découverte et constitution de la sulfamide.*

En 1935, DOGMAK découvre l'activité de la sulfamido-chrysoïdine, colorant azoïque, vis-à-vis du streptocoque chez la souris. Puis, vis-à-vis du même germe, Mme et M. TREFOUEL, NITTI et BOVET, en cherchant à identifier l'élément actif de la sulfamido-chrysoïdine, découvrent et mettent en valeur l'action de la para-amino-phényl-sulfamide *in vivo* et surtout *in vitro*. Ils expliquent l'action de la sulfamido-chrysoïdine *in vivo* par dédoublement de ce corps en para-amino-phényl-sulfamide dans l'organisme. Leur contre-épreuve fut décisive, car la sulfamido-chrysoïdine décomposée devint active *in vitro* par production de para-amino-phényl-sulfamide. De leurs recherches sur 122 corps nouveaux dérivés de la sulfamido-chrysoïdine, ils dégagent les conclusions générales suivantes :

1° « La qualité de la substance colorante ne joue aucun rôle et toutes les modifications apportées sur le deuxième noyau n'ont aucune influence sur son action antistreptococcique ;

2° Par contre, toute modification apportée sur le premier noyau supprime pratiquement cette action antistreptococcique ;

3° La para-amino-phényl-sulfamide, corps blanc, de formule :



le plus simple de la série de ces corps, est seule à posséder une action directe sur le streptocoque *in vitro* ;

4° Les corps colorants plus complexes, qui ont une action antistreptococcique, en sont tous dérivés et n'agiraient *in vivo* que par coupure dans l'organisme. » Cette coupure a pu être réalisée *in vitro* et l'action antistreptococcique se manifesterait alors du fait de la libération de para-amino-phényl-sulfamide.

b) *Méthode de dosage de la sulfamide dans les liquides biologiques.*

Pour éclaircir le mécanisme d'action de la sulfamide, il fallait pouvoir suivre la destinée du médica-

ment à travers l'organisme depuis son absorption par les différentes voies, en passant par les humeurs, jusqu'à ses différentes voies d'élimination. Cela devait conduire à la détection et au dosage du médicament dans les différents liquides biologiques. Tant que l'on utilisa des composés colorés comme la sulfamidochrysoïdine, des méthodes de dosage colorimétrique rendirent ces recherches aisées. Mais dès l'emploi des sulfamides incolores, il fallut recourir à un subterfuge. C'est alors que FULLER mit au point sa méthode de dosage. Le principe en était simple. On s'efforce de transformer le produit incolore en dérivé coloré par diazotation de la sulfamide au moyen de nitrite de soude et copulation à froid du diazoïque ainsi formé avec la diméthyl-α-naphtalymine ; on compare la coloration obtenue à celle que donne, dans les mêmes conditions, une solution étalon de sulfamide. Dans le liquide céphalo-rachidien, on opère, le plus souvent, sans dilution. Dans l'urine, dont la coloration propre peut être supprimée par un procédé, on utilise des dilutions de 1/20 à 1/50. Dans le sang, après lyse par la saponine et défécation par l'acide trichloracétique, on opère aussi par dilution.

c) *Propriétés de la sulfamide.*

La para-amino-phényl-sulfamide est donc le plus simple et le plus actif des corps antistreptococciques. La dose toxique est vingt à cinquante fois supérieure à la dose thérapeutique. Si elle se concentre à son maximum dans le sang en trois ou quatre heures,

son élimination est totale en vingt-quatre heures. Elle protège donc immédiatement, mais passagèrement.

De son côté, L.-K. Wolff a démontré que la sulfanilamide (nom américain de la para-amino-phénylsulfamide) n'était active que sur les bactéries qui s'étaient activement divisées en sa présence sans tenir compte de l'âge des bactéries. La sulfamide n'entrave pas la phagocytose et n'altère pas les cellules du tissu réticulo-endothélial. Elle diffuse à travers tous les tissus et n'a de préférence marquée pour aucun type cellulaire.

En mars 1937, Proom et Buttle, se basant sur les travaux de Fuller qui signale une méthode clinique de détection du 1162-F dans les humeurs, précisent les conditions de passage de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. Ils montrent qu'après absorption de sulfamide par voie digestive chez le lapin, cette substance apparaît à un taux élevé (1/5.000) dans le liquide céphalo-rachidien, taux fortement actif sur les cultures de méningocoques. Cette observation justifie l'emploi du 1162-F dans les méningites bactériennes.

d) *Action de la sulfamide sur le méningocoque.*

Buttle, Gray et Stephenson, ainsi que Colle-brok et Kenny mentionnent en 1936 l'action de la sulfamide sur le méningocoque (infection expérimentale de la souris). Leurs publication restent à la base des travaux expérimentaux sur les sulfamides.

En janvier 1937, PROOM confirme les résultats de BUTTLE sur l'infection méningococcique de la souris.

Les souris traitées par le 1162-F supportent 1 million de doses mortelles. Au surplus, il constate que la sulfamide est active contre toutes les variétés de méningocoques, surtout si le traitement est précoce, car un retard de quatre à dix-huit heures rend l'action thérapeutique aléatoire. D'autre part, les propriétés bactériostatiques du liquide céphalo-rachidien prouvent que l'ingestion est suffisante pour permettre le passage de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien.

En novembre 1937, BUTTLE, COLEBROOK et MITMANN précisent la sensibilité du méningocoque à la para-amino-phényl-sulfamide. Des souris infectées avec 1 million de doses mortelles de méningocoques peuvent être guéries par une seule dose de sulfamide alors que la même dose protège seulement contre 100 doses mortelles de *B. Typhosus* et de *B. Paratyphosus* et 10.000 doses mortelles de *B. Dysenteriæ*.

LEVADITI et WEISMAN, de leur côté, démontrent l'action de la sulfamide dans les infections méningococciques expérimentales. Comparant les différents composés sulfamidés, ROSENTHAL, BAUER et BRANHAM puis WHITBY concluent que la para-amino-phényl-sulfamide semble vis-à-vis du méningocoque le corps le plus actif et WHITBY conseille son emploi dans le traitement des affections méningococciques humaines.

e) *Action comparative du sérum, de la sulfamide et de leur association sur le méningocoque.*

Puis en mai 1937, Branham et Rosenthal publient le résultat comparatif de l'efficacité de la sulfamide, du sérum et de leur association dans les affections méningococciques. Ils concluent que les résultats séparés du sérum et de la sulfamide sont sensiblement comparables, mais que leur association donne des résultats supérieurs du fait d'une action synergique telle que celle qui est observée dans certaines associations médicamenteuses. Ce sont les conclusions auxquelles ont également abouti Dujarric de la Rivière, Et. Roux et J. Cheve à la suite de leurs travaux sur les infections méningococciques de la souris. C'est également l'avis de T.-H. Pherson-Brown qui arrive à mesurer les valeurs correspondantes de la sulfamide et du sérum. D'après cet auteur, 5 mgr. de sulfamide ont le même effet thérapeutique que 1 cc. de sérum.

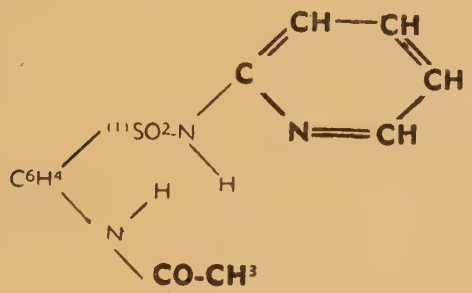
Enfin l'association représente une action bien spécifique, car l'association de la sulfamide avec le sérum antipneumococcique n'augmente pas la protection de la sulfamide ou du sérum séparés. De plus, le pourcentage des hémocultures positives est plus faible avec le traitement mixte qu'avec les traitements simples.

Parmi tous les dérivés de la sulfamide, l'un d'eux retiendra particulièrement notre attention, car c'est celui que nous avons employé : c'est le corps M & B 693 ou Dagénan.

Historique du M & B 693.

a) *Constitution du* M & B 693.

Si, dans la molécule de la para-amino-phényl-sulfamide ou 1162-F, on remplace un hydrogène de la sulfamide par la base pyridine : C^5H^5N et que l'on acétyle un H de l'autre NH^2, on obtient l'α (-para-amino-phényl-sulfamido) pyridine ou corps M & B 693 ou Dagénan :



C'est un corps blanc, presque insoluble dans l'eau (1/1.000) ; il s'élimine principalement par les voies urinaires (95 % en cinquante heures).

De nombreux travaux ont été faits sur le Dagénan.

b) *Propriétés du* 693.

D'après les travaux de L.-E.-H. Whitby et ceux de R. Wien, le Dagénan est beaucoup moins toxique que le 1162-F. La dose léthale moyenne est, en effet, chez la souris et le rat avec le 693, respective-

ment de 16 mgrs 6 et de 15 mgrs 8 par gramme et avec le 1162-F elle est de 4 mgrs 2 et de 3 mgrs 9 par gramme.

D'autre part, WHITBY a établi que l'animal supporte des doses importantes et prolongées de 693 sans aucun ennui, au moins 1 gramme par jour pendant 7 jours chez le chien et le chat.

c) *Action comparative du 693 et du 1162-F sur le méningocoque.*

Au point de vue expérimental sur les cultures de méningocoques, le Dagénan est aussi plus efficace que le 1162-F. Voici les résultats de B.-G. MAC GRAITH et R.-L. WOLLUM avec les trois produits suivants :

PRODUIT	NOMBRE DE COLONIES développées dans les dilutions de :			CONTROLE
	1/2.000	1/20.000	1/60.000	
Dagénan (693)				Colonies confluentes
a.....	13	23	11	»
b.....	0	20 (inf.)*	80 +	»
Para - amino-benzène - sulfamide :				
a.....	170	134	54	»
b.....	23	60	105	»
Solu-septazine				
a.....	77	74	300 +	»
b.....	44	700 +	colonies conflu.	»

Légende

* *Inf.* signifie que la préparation était légèrement infectée.

a : germe mélangé avec du sang défibriné.

b : germe mélangé avec du sang privé de leucocytes.

Le signe + après un nombre indique la présence de très petites colonies existant à côté des colonies qui ont été comptées.

II. — FAITS CLINIQUES.

L'expérimentation clinique suivit de très près la phase expérimentale. Ce sont les auteurs américains qui, les premiers, ont publié leurs statistiques.

Nous avons vu que dans une première série d'expériences, ils s'attachèrent à prouver l'activité de la sulfamide dans les infections à méningocoques. Ensuite ils comparèrent d'abord l'action des différents composés sulfamidés, puis l'action du sérum et des sulfamides et leurs conclusions furent les suivantes :

« 1° La sulfamide était très active contre les diverses variétés de méningocoques ;

« 2° De tous les composés de la sulfamide, c'était la para-amino-phényl-sulfamide le plus simple et le plus actif ;

« 3° Enfin l'action de la sulfamide était en général égale ou sensiblement supérieure à celle du sérum :

« 4° Mais surtout leur association donnait une action synergique nettement supérieure. »

Employée en clinique humaine, les résultats ne se firent pas attendre. En avril 1937, SCHWENTKER publia ses observations sur 11 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques, dont 1 compliqué de septicémie à méningocoques. Ses malades âgés de 1 à 34 ans, furent traités uniquement par la para-amino-

phényl-sulfamide en injections répétées toutes les douze heures, parfois vingt-quatre heures seulement, au plus après trois jours ; la culture du liquide céphalo-rachidien fut constamment négative. Le seul décès observé, dû à une pneumonie intercurrente, avait un liquide céphalo-rachidien stérile au moment de l'exit.

Dans une observation de WEILL-HALLÉ sur une méningite cérébro-spinale chez un enfant de 13 mois ayant reçu une seule injection de sérum polyvalent de 20 cc. et traité ensuite uniquement avec la para-amino-phényl-sulfamide par voie buccale, nous relevons les conclusions suivantes : le traitement transforme en quarante-huit heures un liquide céphalo-rachidien purulent et fourmillant de méningocoques B en un liquide eau-de-roche complètement et définitivement stérile. Malgré l'injection initiale de sérum, il est douteux que ce dernier ait eu une telle efficacité. On peut le considérer tout au plus comme un adjuvant sérieux (cf. travaux de BRANHAM et ROSENTHAL). C'est la première observation française et même mondiale de guérison de méningite cérébro-spinale par la sulfamide employée uniquement par la voie buccale.

En France, ARMAND-DELILLE, dans une méningite cérébro-spinale à méningocoques B, réussit à stériliser le liquide céphalo-rachidien en trente-six heures, c'est-à-dire moins de quatre jours après le début du traitement. Il met ainsi en valeur la rapidité de stérilisation du liquide et surtout la qualité de la guérison qui a lieu sans laisser aucune séquelle. MARQUEZY

et Claude Launay, de leur côté, rapportent un cas de guérison exclusive par le 1162-F administré par voie buccale (58 grammes en 15 jours) de méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un homme de 55 ans, méningite à forme ambulatoire, de symptomatologie surtout mentale.

Puis, peu à peu, les observations se multiplient. Weill-Hallé et ses collaborateurs signalent 2 cas de guérison chez deux nourrissons de 9 mois et de 13 mois, R. Clément 1 cas chez un enfant de 30 mois, Bethoux 1 cas chez un adulte, Armand-Delille et Lestocquoy 1 cas chez un enfant de 4 ans, Léon Tixier 4 cas chez des enfants de 10 mois, 21 mois, 2 ans, 12 ans.

Tout en laissant à leurs auteurs la responsabilité de leurs statistiques, nous pouvons également rapporter les faits suivants :

En mai 1938, Abbas-Amer cite 27 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques soignés pendant les quatre premiers mois de 1938. Sur 7 cas traités uniquement par le sérum polyvalent, il y a eu 6 décès (mortalité 86 %) ; sur 20 cas où la sérothérapie et la sulfamide sont associées, on ne constate que 5 décès seulement. La mortalité était tombée à 25 %. L'auteur, de ces différents cas, dégage les conclusions suivantes : La rapidité de l'amélioration de la symptomatologie clinique permet à 4 malades amenés dans le coma d'en sortir au bout de vingt-quatre heures, ainsi que la transformation immédiate du liquide céphalo-rachidien après l'emploi de la sulfamide.

Enfin, en juillet 1938, Muraz, Chirle et Quéguinier apportent des statistiques d'une envergure beaucoup plus vaste. Ils traitèrent, en effet, de différentes façons, 397 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques pendant l'épidémie de 1937-1938 au Niger français. Dans 49 observations où le sérum seul fut employé, la mortalité fut de 22,44 %. L'association du sérum et de la sulfamide *per os* dans 23 cas, fit baisser la mortalité à 8,7 % avec 2 décès. Dans 39 cas où la sulfamide employée *per os* fut précédée d'une ou deux injections intra-rachidiennes de sulfamide, la mortalité fut de 14,8 %. La sulfamide *per os* précédée de deux injections intra-rachidiennes donna une mortalité presque nulle. Enfin, dans 271 observations, ils ont employé la sulfamide *per os* exclusivement; il en résulta, avec 29 décès, une mortalité de 10,7 %.

De son côté, Banks traita en quatre ans et demi 113 cas de méningite à méningocoques. Il employa le sérum seul par voie intra-veineuse et intra-rachidienne chez 38 malades ; la mortalité fut de 16 %. Chez 58 autres sujets où il associa le sérum intra-veineux et la sulfamide à hautes doses par la bouche, la mortalité fut de 12 %. Chez 11 autres malades traités par la sulfamide seule, il n'y eut à constater qu'un seul décès. Mais l'auteur, tout en concluant à l'efficacité de la sulfamide, reste fidèle à l'usage du sérum surtout par voie intra-veineuse.

L. Willien rapporte 5 cas de guérison de méningite cérébro-spinale à méningocoques par l'emploi exclusif de la sulfamide et plusieurs cas ne nécessitèrent pas d'injection intra-rachidienne.

De son côté, A. Eldahl a traité 12 enfants de moins de 4 ans, atteints de méningite cérébro-spinale à méningocoques, par des injections intra-rachidiennes et intra-musculaires de sulfamide en solution à 0,8 %. Il constate une mortalité de 25 % avec 3 décès. Or, dans les six dernières années, la mortalité de la méningite cérébro-spinale à méningocoques avait été de 70 % pour les enfants de moins de 4 ans. Il a toujours associé aux injections intra-rachidiennes la voie buccale ou la voie intra-musculaire en raison de la dissémination du méningocoque dans l'organisme.

Jacques Odinet et Jean Linglin signalent 2 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques du nourrisson, rebelles au sérum, traités tardivement et guéris par le 1162-F.

De leur côté, R. Ramos, E. Martens et D. Gonzalès citent 5 cas de méningite cérébro-spinale sérorésistants au sérum spécifique, traités avec succès par la sulfamide. Les âges des malades s'étageaient entre 1 et 15 ans. Il en résultait des doses et des techniques variables.

Tixier rapporte le cas d'une fille de 12 ans atteinte de méningite à méningocoques dont la variété ne fut pas identifiée. Elle guérit après avoir absorbé en douze jours 51 comprimés de Néo-Coccyl (soit : 26 gr. 50 de sulfamide).

Charles Gernez et Claude Huriez rapportent 20 cas de méningite cérébro-spinale dont 18 avec subcoma et 2 avec coma véritable qui, traités par la sulfamide, donnèrent 20 guérisons.

Alfred Rusesco et V. Voisulesco rapportent 10 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques, dont 5 nourrissons de 2 mois à 11 mois et 5 malades de 2 ans 1/2 à 13 ans, avec 9 guérisons et 1 décès par cloisonnement, traités par la Soluseptazine à 6% et le Prontosil Bayer à 2,5%. La durée de la maladie a été, en moyenne, de 5 à 7 jours.

Crawford et Fleming, de leur côté, signalent 10 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques dont 9 guérirent grâce à la thérapeutique sulfamidée.

F. Rathery, R. Bolzinger et Ph. Decourt, dans une importante statistique de 61 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques, voient la question sous un angle plus important. Ils tiennent compte du degré de gravité de la maladie et donnent comme signes de haute gravité : Etat comateux avec hypothermie, les troubles sphinctériens, l'incontinence ou la rétention d'urines, l'état septicémique avec éruptions pétéchiale et purpurique, les troubles mentaux avec délire ou crises épileptiformes, les hémiplégies et les hémorragies méningées concomittantes et surtout les signes biologiques du laboratoire, car ils sont plus fidèles que les signes cliniques : plus de 10.000 leucocytes, plus de 2 grs d'albumine rachidienne au litre, la chute de la glycorrachie au-dessous de 0 gramme 10 par litre, l'abondance des germes à l'examen direct (20 et plus pour cent d'éléments cytologiques).

Et pour éclaircir leur statistique, ils divisent leurs 61 cas en catégories de gravité variable dont voici le détail :

1° — Formes très graves, suraiguës, purpuriques, comateuses ..... 11 cas

2° — Formes graves aiguës, convulsives et délirantes; sans coma ..... 14 cas

3° — Formes de gravité moyenne ..... 30 cas

4° — Formes ambulatoires ..... 6 cas

60 fois, ils identifièrent le méningocoque A et 1 seule fois le méningocoque B. 8 fois on trouva une association aux pseudoméningocoques de type *Flavus* ou *Crassus*.

Dans les 14 formes moyennes, la guérison fut obtenue en une semaine ou moins sans rechute ni complication, grâce au 693 par voie buccale, sauf dans 4 cas où ils commencèrent par une injection intramusculaire. Et toujours la chute thermique fut obtenue le lendemain ou le surlendemain après le début du traitement.

Dans 22 cas plus graves, ils employèrent avec le même succès le 1162-F *per os* et par voie rectale. Les dates d'entrée en convalescence furent plus tardives, entre le 9e et le 19e jour de la maladie.

Dans 14 cas de nature plus grave, ils instituèrent une chimiothérapie mixte en associant le 693 et le 1162-F en raison même de ce caractère de plus haute gravité.

Enfin, 11 cas, d'une extrême gravité, reçurent en plus des deux sulfamides des injections intra-rachidiennes et intra-musculaires de sérum spécifique.

C'est, d'ailleurs, dans ces deux derniers groupes que les auteurs trouvèrent les cas mortels au nombre de 3 et les cas à évolution compliquée.

Fiessinger, dans la Ire Armée, eut l'occasion de traiter 16 cas de méningite cérébro-spinale par les sulfamides en obtenant un succès total avec 16 guérisons. Boudet et Broca traitèrent 13 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques par le 693 et obtinrent 7 succès. Parmi ces 13 cas, 7 représentaient des enfants de 2 à 16 ans, 3 des jeunes gens de 18 à 20 ans et 3 soldats de 21 à 38 ans.

F.-G. Hobson et Mac Quaide ont rapporté une statistique de 6 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques traitées par le 693 : 3 chez des adultes de 18 à 33 ans, 1 chez un enfant de 8 ans et les 2 derniers chez deux nourrissons de 8 mois et 7 mois. Des succès complets et rapides furent obtenus par administration buccale de 693, sauf chez les deux nourrissons et un adulte; ils guérirent de leur méningite, mais il persista comme séquelles : de l'hydrocéphalie chez les nourrissons, une surdité de l'oreille gauche chez l'adulte. Ces guérisons furent obtenues avec des concentrations sanguines maxima de 693 de l'ordre de 10 mgr. par 100 cc. entre la quatrième et la douzième heure. Dans le liquide céphalo-rachidien, la concentration fut de moitié environ. Les auteurs arrivent à cette conclusion curieuse que le passage du liquide céphalo-rachidien semble favorisé par l'état d'inflammation de la choroïde.

P. Ganguli rapporta, en mai 1939, la guérison de 4 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques

traités par le 693 et rapidement guéris. Chez deux enfants de 10 ans, la voie buccale dut être provisoirement abandonnée à cause des vomissements. L'auteur constata chez un des sujets que le syndrome infectieux disparut dix jours avant le syndrome nerveux.

Ch. Massias, V. Guyen-Dinh-Hao et Tran-Van Bang ont rapporté 1 cas de guérison de méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un adulte. Il s'agissait d'une méningite très grave, avec coma. L'administration à doses massives de 693 par voie buccale jugula la méningite en cinq jours; mais l'apparition d'une arthrite méningococcique du genou droit nécessita une prolongation et un renforcement du traitement pendant trois jours, puis tout rentra dans l'ordre. Au total, le malade avait absorbé 47 grammes de 693 en 17 jours.

Dans un second rapport, Ch. Massias, Dang-Huy-Loc et Tran-Van-Bang signalèrent un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques traité par association de 693 et de sérum antiméningococcique.

Le malade absorba, en treize jours, 25 grs de 693. On y avait adjoint 10 cc. de sérum antiméningococcique intra-rachidien et 40 cc. sous la peau. Mais les auteurs précisent que ces deux injections furent inefficaces, car il s'agissait de méningocoque B.

Enfin, Le Bourdelles et Caroli tentèrent la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale par le 693. Ils obtinrent 14 succès sur 17 cas traités par perfusion

intra-veineuse de Soludagénan. Aussi conseillent-ils avec raison, dans toute collectivité, le traitement prophylactique nécessaire chez tout suspect en contact avec un malade atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Mais R. Martin et Delaunay d'une part, Trefouel, Nitti et Bovet d'autre part, font observer que les sulfamides, s'ils protègent, ne confèrent aucune immunité. De leur côté, Ramos, C. Martens et D. Gonzalès insistent sur le fait que l'ingestion préventive de para - amino - phényl - sulfamide peut avoir une action prophylactique qui, sans aller jusqu'à la vaccination, atténue cependant la virulence du germe.

En résumé, la sulfamide agit quelle que soit la variété des méningocoques. En France, on peut citer les travaux de Tiffeneau et Meyer, Marquezy, Lemierre, Tixier, Weill-Hallé, Lereboullet. Au Niger, Muraz, Chirle et Quéguinier éclaircissent la question en faisant des statistiques comparatives entre l'action du sérum, celle de la sulfamide, ou une association des deux.

Mais, de toute manière, la grande majorité des auteurs concluent favorablement en faveur de la sulfamide.

Par exemple, R.-H. Marquezy signalait à la Société de Pédiâtrie qu'à Prague on soignait constamment la méningite cérébro-spinale à méningocoques avec cette médication et que les résultats se montraient excellents. C'est un atout précieux dans la méningite cérébro-spinale à méningocoques B qui

est la plus grave, car elle est peu accessible au sérum et atteint de préférence les jeunes enfants et les nourrissons.

Ribadeau-Dumas reconnaît qu'il a soigné des méningites cérébro-spinales avec des succès très remarquables, mais il réclame, pour un jugement définitif, d'autres observations.

Abbas-Amer attribue en partie la proportion relativement importante des décès à ce fait que, parmi ses malades, deux étaient des nourrissons. En réalité, les observations des pédiâtres français montrent que le très jeune âge ne constitue pas du tout un obstacle à la guérison.

Emploi des Sulfamides dans la Méningite Cérébro-Spinale Voies employées et résultats.

Chapitre III

Emploi des Sulfamides dans la Méningite Cérébro-Spinale Voies employées et Résultats

Le traitement de la méningite cérébro-spinale vient, ces dernières années, de subir un bouleversement suivant de peu le premier qu'inaugurait l'emploi du sérum antiméningococcique : nous voulons parler de l'emploi des sulfamides. Bien qu'au début la découverte de leur action thérapeutique n'ait pas été employée pour le traitement de la méningite cérébro-spinale, l'extension de leur pouvoir thérapeutique amena peu à peu les expérimentateurs et les cliniciens à découvrir le rôle immense que ce nouveau médicament chimique pouvait jouer dans le traitement de la méningite cérébro-spinale.

Mais, devant la facilité de diffusion du médicament dans l'organisme et la souplesse de son administration, les différentes voies d'absorption furent successivement essayées.

Au début, Schwentker et ses collaborateurs américains soignèrent tous leurs malades avec une solution de sulfanilamide à 0,8 % en injections sous-

cutanées ou intra-rachidiennes. Puis, WEILL-HALLÉ rapporta la guérison d'un enfant de 13 mois atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques par l'emploi de la sulfamide uniquement par voie buccale. Par la suite, ARMAND-DELILLE rapporta un résultat semblable obtenu chez un enfant de 4 ans par l'emploi de la sulfamide uniquement par voie buccale.

HOBSON et Mac QUAIDE, par les mêmes moyens et par la même voie, ont traité 6 cas de méningite cérébro-spinale avec un succès complet.

F. RATHERY, R. BOLZINGER et Philippe DECOURT signalent 14 cas de méningite cérébro-spinale guéris par l'emploi du 693 par voie presque uniquement buccale. Dans 4 cas seulement, au début, le 693 fut administré par voie intra-musculaire ; par la suite, on revint à la voie buccale.

Mme ZADGOUN et Mlle ŒMISCHEN rapportent la guérison d'un bébé de 16 mois atteint de méningite cérébro-spinale où la sulfamide fut administrée simultanément par trois voies différentes :

Voie buccale.

Voie intra-rachidienne.

Voie rectale.

Cette thérapeutique fut poursuivie avec succès pendant douze jours et les auteurs conclurent à l'avantage d'associer la voie buccale à la voie intra-rachidienne.

F. Rathery, R. Bolzinger et Ph. Decourt, de leur côté, dans leur statistique rapportent 22 cas de gravité moyenne où ils employèrent simultanément avec succès les trois voies : buccale, intra-rachidienne et rectale.

Dans des cas très graves, ils y adjoignirent également la voie sous-cutanée et la voie nasale (poudre de sulfamide 1162-F) pour atteindre tous les gîtes microbiens.

A. Germain et G. Gautron ont traité avec succès, au quatrième jour de sa méningite cérébro-spinale, un homme de 42 ans par la sulfamide administrée par voie buccale : dose forte d'emblée (8 gr. par jour), puis lentement décroissante et par voie intra-rachidienne (injection quotidienne de 20 à 30 centicubes de solution à 0,8 % pendant les trois premiers jours, puis une dernière le 5 jour). En tout, le malade a reçu par voie buccale, pendant vingt-trois jours, 107 gr. de sulfamide et par voie intra-rachidienne 0 gr. 76. L'amélioration eut lieu en vingt-quatre heures ; en quarante-huit heures, l'apyrexie fut définitive. En soixante-douze heures, la céphalée et l'apathie disparurent; le liquide céphalo-rachidien redevint clair et stérile ; la guérison fut obtenue en dix-huit jours malgré deux petits retours offensifs de l'infection, le sixième et le huitième jours.

R. Ramos, E. Martens et D. Gonzalès rapportent 5 cas de méningite cérébro-spinale résistant au sérum spécifique et traités avec succès par la sulfamide chez des enfants de 1 à 15 ans. Ils employèrent la sulfamide selon des techniques et à des doses variables. Chez 3 malades, ils associèrent la voie intra-

veineuse (50 cc. par dose de 10 cc.) et la voie buccale (12 à 18 gr. *pro die*) : dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 60.

Un autre sujet reçut 250 cc. de 1162-F à 2,5 % par voie intra-musculaire et 44 gr. *per os;* au dernier enfant fut appliqué le traitement mixte, à savoir : ingestion de 1162-F et association du sérum spécifique.

Alfred Rusesco et V. Voiculesco rapportent 10 cas de méningite cérébro-spinale. Parmi ces malades, 5 étaient des nourrissons de 2 mois 1/2 à 11 mois et les 5 autres étaient âgés de 2 ans 1/2 à 13 ans. La maladie dura en moyenne, dans tous les cas, de deux à sept jours. Dans 8 cas, les auteurs employèrent des injections de Soluseptazine à 6 % et de Prontosil Bayer en solution à 2,5 %. Dans 1 seul cas, la voie buccale fut utilisée ; il y eut 9 guérisons et 1 décès par cloisonnement.

La voie intra-musculaire, pour certains auteurs, doit être préférée à la voie buccale, car elle assure la diffusion immédiate du médicament, agit plus vite sur la septicémie et, en évitant nausées et vomissements, permet une plus stricte surveillance de l'état clinique.

Crawford et Fleming rapportent 10 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques traités par la sulfamide en ingestion buccale et par voie intra-rachidienne. Ils n'eurent à déplorer qu'un décès et encore le liquide céphalo-rachidien du sujet était-il stérile.

Marquezy et Claude Launay signalent le cas d'un garçon de 16 ans atteint de méningite cérébro-spinale

dans lequel la sulfamide fut employée avec succès par voie buccale et par voie intra-rachidienne. Les mêmes auteurs avec M^lle^ Mage rapportent les cas de 2 malades atteints de méningite cérébro-spinale à méningocoques traités et guéris par la sulfamide par voie buccale. Ils estiment, pour leur part, que la voie buccale constitue un mode d'introduction excellent, car on sait qu'à l'état normal la méninge est très perméable à la sulfamide introduite *per os*. Chez un de leurs malades qui a parfaitement guéri grâce à un traitement sulfamidé uniquement buccal, le dosage de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien pratiqué alors qu'il n'absorbait plus que la dose de 1 gr. par jour, et celle-ci depuis dix jours (il était en pleine convalescence), était encore de 2 mgr. 4 pour 100 cc.

Ils considèrent les deux circonstances suivantes comme paraissant imposer la voie intra-rachidienne:

1° — L'urgence qu'il y a à obtenir d'emblée une concentration importante intra-rachidienne ;

2° — La crainte de ne parvenir qu'à une concentration inférieure à la normale chez un sujet aux méninges malades et sans doute moins bien perméables (René Martin).

Certains auteurs préconisent dans les méningites cloisonnées l'injection intra-rachidienne ou intra-ventriculaire de sulfamide comme plus avantageuse que l'ingestion, car elle permet une concentration médicamenteuse suffisante et certaine *in situ*.

D'autres encore considèrent la ponction lombaire évacuatrice qui précède ces injections, comme indispensable, car, par son action décompressive, elle permet de soustraire de l'organisme une partie des toxines méningococciques et d'examiner le liquide céphalo-rachidien. Si ce dernier ne se clarifie pas, il faut intensifier et prolonger le traitement. A ce sujet, il est intéressant de citer le cas de cette jeune fille de 20 ans atteinte de méningite cérébro-spinale, traitée intensivement par le sérum et le Septoplix par voie buccale. Après une amélioration passagère, il survint un cloisonnement et une rechute de la méningite, laquelle fut guérie par des injections intra-rachidiennes de 1162-F. En tout, la jeune fille absorba 145 grammes de sulfamide en un mois et 2.250 cc. de sérum et l'on peut conclure, d'après l'évolution de ce cas, que si le 1162-F est peu actif *per os*, il l'est beaucoup plus par voie intra-rachidienne.

D'après Marshall, Kendall Emerson et Cutting, nous savons que la sulfamide ingérée par voie buccale atteint sa concentration maxima dans le sang quatre heures après son ingestion et passe dans le liquide céphalo-rachidien à une concentration des deux-tiers environ dans les mêmes délais. Après injection sous-cutanée, ce passage n'est pas plus rapide et le taux de concentration atteint n'est pas plus élevé. Cette dernière voie semble donc d'un intérêt secondaire.

En ce qui concerne la voie buccale, elle peut présenter un inconvénient possible chez l'enfant : prise de médicament de goût peu agréable. Mais on a pu

lui reprocher un fait plus grave : chez ces méningitiques sujets aux vomissements, la certitude des doses de sulfamide ingérées n'est plus acquise. Aussi SCHWENTKER préconise-t-il la voie sous-cutanée à la dose de 5 cc. de la solution à 0,8 % par kilo en sus de la quantité injectée par voie intra-rachidienne. On a aussi recouru aux suppositoires sulfamidés en remplacement de la voie buccale avec la même posologie.

BOUDET, BROCA et FABRE, pour leur part, conseillent le 693 (ou Dagénan) *per os*, sauf en cas de vomissements fréquents au début et dus à la maladie. C'est alors qu'ils préconisent le 693 par voie sous-cutanée, d'ailleurs bien supporté.

Quant à RATHERY, BOLZINGER et Ph. DECOURT, s'ils considèrent la voie buccale comme voie de choix, ils reconnaissent l'utilité de la voie intra-rachidienne pour laquelle ils emploient la solution de 1162-F à 0,8 %. Par la voie intra-musculaire, ils préfèrent la solution à 33 % de 693 soluble à des doses légèrement inférieures à celles données *per os*.

A leur avis, la voie intra-veineuse ne présente pas d'avantages particuliers et, s'ils estiment la simplicité et la commodité de la voie rectale, ils reprochent au suppositoire son action trop lente. Par la voie rectale, une suspension de poudre de sulfamide en solution gommeuse leur paraît bien préférable et ils citent des guérisons de méningite cérébro-spinale de gravité moyenne uniquement au moyen de lavements sulfamidés au nombre de deux par jour en principe, mais alors on doit donner le double de la dose quotidienne

de sulfamide *per os*. La voie rectale supprime ainsi la répétition des ponctions dans la même journée et assure une meilleure répartition du médicament dans le nycthémère.

J. Celice rapporte 15 cas de méningite cérébro-spinale guéris par le Dagénan ; il employa la voie intra-musculaire profonde, à raison de 4 gr. de produit actif de la solution à 33 %, en vingt-quatre heures.

Enfin, nous avons vu l'importance de la voie nasale dans les cas graves pour détruire tous les gîtes des germes microbiens. Par la voie sous-cutanée, ils emploient des ampoules de 250 cc. de solution à 0,8 pour cent qui servent indirectement à l'hydratation des malades. Ils recommandent d'associer les deux traitements sulfamidés (1162-F et 693) par des voies différentes.

En définitive, pour le 693, ils conseillent de ne pas dépasser une concentration de 20 mgr. par 100 centicubes dans le liquide céphalo-rachidien.

Traitement mixte des Méningites Cérébro-Spinale à Méningocoques. Résultats et commentaires.

Chapitre IV

Traitement mixte des Méningites Célébro-Spinales à Méningocoques

RESULTATS ET COMMENTAIRES

Nous allons maintenant étudier les cas de méningites cérébro-spinales à méningocoques traités simultanément par la sulfamide et le sérum.

Nous avons vu dans les faits expérimentaux que Branham et Rosenthal avaient, à la suite de leurs travaux, conclu que si le sérum antiméningococcique et la sulfamide administrés dans les mêmes conditions expérimentales donne des résultats sensiblement comparables, leur association donne des résultats encore supérieurs du fait d'une action synergique telle que celle qui est observée dans certaines associations médicamenteuses. Ces conclusions ne tardèrent pas à se vérifier en clinique humaine.

Bethoux, Gourdon et Rochedix rapportèrent un cas de méningite à méningocoques B guéri par association de la sérothérapie et de la carboxysulfamidochrysoïdine, puis Armand-Delille, Lestocquoy, R. Tiffeneau, Wolinetz et J.-J. Meyer rapportèrent la guérison d'une méningite à méningocoques B chez un enfant de 4 ans par association de sulfamide et de sérum.

En revanche, Mme Zadgoun et Mlle Œmischen signalèrent, en janvier 1938, le cas d'un nourrisson de 4 mois, pesant 4 kgr. 500 et atteint d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques B qui fut soignée simultanément par le sérum antiméningococcique et la sulfamide *per os* exclusivement. Il reçut au total 160 cc. de sérum en 10 injections (8 par voie lombaire et 2 par voie intra-ventriculaire) et 15 gr. 25 de sulfamide à la dose de 1 gr. par jour, soit 0 gr. 20 par kilo.

En onze jours, le liquide céphalo-rachidien devient stérile, mais malheureusement la mort survint en trois semaines par cachexie. Les auteurs se demandent si la dose de sulfamide administrée était trop faible.

Par contre, Bernheim obtint très rapidement la guérison d'un bébé de 4 mois atteint de méningite cérébro-spinale après lui avoir fait absorber en dix jours 6 gr. de 693 (Dagénan) sans aucun incident. Il lui injecta en même temps 70 cc. de sérum intra-rachidien.

Certains auteurs prescrivent l'association de ces deux thérapeutiques; d'autres observations sont nécessaires avant de porter sur ce point un jugement définitif. Et ce fut, en mai 1938, que Abbas Amer apporta le premier argument de poids en faveur du traitement mixte.

Sur 27 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques, 7 furent traités exclusivement par la sérothérapie polyvalente et 20 par l'association: sérum et sulfamide. Or, dans les 7 premiers cas, la mortalité fut de 86 % avec 6 décès ; dans les 20 autres cas, il

y eut 5 décès dont deux nourrissons de 4 à 7 mois, soit une mortalité de 25 %.

Il est à remarquer que dans les cas traités par l'association thérapeutique, l'amélioration de la symptomatologie clinique fut très rapide : 4 malades amenés dans le coma en sortirent vingt-quatre heures après et le liquide céphalo-rachidien se transforma immédiatement après l'emploi de la sulfamide. On peut donc constater l'énorme amélioration (61 %) de la mortalité dans l'association du sérum et de la sulfamide.

Le 6 juillet, MURAZ, CHIRLE et QUÉGUINIER publièrent leur statistique de 397 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques observés pendant l'épidémie au Niger français. Sur ces cas, 49 traités par le sérum seul donnèrent une mortalité de 22,44 pour 100; 23 autres, traités par l'association sérum-sulfamide, n'eurent que 2 décès, soit une mortalité de 8,7 %. Par ces résultats, on voit donc l'avantage thérapeutique que présente l'association du sérum et de la sulfamide sur le sérum seul, puisqu'il permet une diminution de mortalité de 13,74 %.

René MARTIN, Pierre SICARD et M[lle] Nicole BOUCARD ont soigné 19 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques par les sulfamides : ils ont observé des rechutes, lorsque la dose initiale de sulfamide était trop faible ou que le traitement avait été arrêté trop tôt. Pour juguler ces rechutes, ils employèrent des doses massives de sulfamide, car, pour ces auteurs, le méningocoque attaqué par des doses insuffisantes de sulfamide devient sulfamido-résistant. Ils

insistent sur la nécessité d'une concentration à 10 milligrammes de sulfamide au minimum par 100 cc. de sang ou de liquide céphalo-rachidien. Pour cela, il faut arriver, chez l'enfant à rein trop perméable, à des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 ou même 0 gr. 40 par kilo. Chez le vieillard à rein plus ou moins sclérosé, la dose de 0 gr. 10 par kilo est souvent trop forte; ils soulignent aussi la nécessité de suivre l'absorption et l'élimination du 1162-F en le dosant dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines.

Ils ont souvent obtenu de bons résultats avec 15 milligrammes ou 18 mgr. pour 100 cc.

Enfin, dans deux cas très graves, lors des rechutes, ils ont constaté que le sérum antiméningococcique associé à la sulfamide amenait une guérison rapide.

Gournay et Molitor ont rapporté la résistance à toute thérapeutique de certaines formes de méningite cérébro-spinale traitées par la sulfamide, même quand celle-ci a été employée par voie digestive ou par voie intra-rachidienne. Dans ces cas, la guérison n'a pu être obtenue que par l'association du sérum avec la sulfamide.

Weill-Hallé, Cochemé et M^lle^ Lautmann ont rapporté le cas d'un bébé de 9 mois atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques B et guéri avec moins de 60 cc. de sérum et 6 gr. de para-amino-phényl-sulfamide employés par voie digestive (voie buccale, voie rectale); le liquide céphalo-rachidien de cet enfant devint stérile en 3 jours et fut clarifié en 4. Pourtant, ils remarquèrent que si le syndrome

infectieux avait rapidement disparu, l'amaigrissement avait persisté ainsi que le syndrome méningé clinique qui correspondait d'ailleurs à une forte hypertension du liquide céphalo-rachidien.

De son côté, LEREBOULLET rapporta un cas de méningite dont la guérison fut obtenue grâce à l'usage précoce du 1162-F à la dose totale de 20 gr. associé à 20 cc. de sérum antiméningococcique dont l'action, malgré tout, parut douteuse.

Robert CLÉMENT rapporta les cas de deux bébés atteints de méningite cérébro-spinale à méningocoques. Chez le premier, âgé de 30 mois, la sérothérapie intra-rachidienne et sous-cutanée associée à la médication sulfamidée amena le retour à la normale en six à sept jours, puis l'apparition d'accidents sériques et finalement une guérison complète et sans séquelles.

Il ne vit le deuxième bébé, âgé de 5 mois, qu'au quatrième ou cinquième jour de sa maladie; l'emploi de la sérothérapie intra - musculaire et intra - rachidienne associée à la prise de 2 comprimés de 20 cgr. de sulfamido-chrysoïdine *pro die* amenèrent la guérison. Pourtant, la persistance du bombement de la fontanelle et de l'existence d'une hydrocéphalie prouva l'échec de la sulfamidothérapie dans cette complication. Et l'auteur put ainsi se poser la question de savoir si l'action variable de la sulfamide n'était pas due à la bénignité variable du virus.

En présence de toute méningite cérébro-spinale à germe non encore indentifié, TIXIER insiste sur l'inconvénient majeur de faire une injection intra-rachi-

dienne de sérum antiméningococcique. Il emploie, dès le début, la sulfamide et la sulfamide seule, car on sait que toute méningite, quel qu'en soit le germe (méningocoque, streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, etc...), est influencée par ce médicament.

On est, en effet, gêné par la réaction sérique et il est bien difficile de savoir si les phénomènes généraux ultérieurs sont ceux de la réaction sérique ou ceux d'une rechute. A titre d'exemple, TIXIER cite le cas d'un nourrisson de 10 mois traité par la sulfamide qui a guéri sans séquelles d'une méningite cérébro-spinale cloisonnée à méningocoques B; mais la première et seule injection de sérum faite par l'interne de garde a troublé la convalescence par l'intensité de la réaction sérique. Aussi TIXIER proscrit-il actuellement cette injection faite le premier jour avant tout contrôle bactériologique.

D'autre part, l'auteur confirme chez le nourrisson la supériorité de la sulfamide sur le sérum dans le cas de méningite cloisonnée à cause de la rapidité de sa diffusion.

PUJOL et GUICHOU signalèrent le cas d'un homme de 52 ans atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques B vue au deuxième jour de son évolution. Ils injectèrent 20 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent, puis 1 gr. de Soluseptazine par voie sous-cutanée et firent absorber 3 gr. de Septazine *per os*. Dès le troisième jour, l'apyrexie était complète. Dès le cinquième jour, le liquide céphalo-rachidien devint clair. La sulfamide fut continuée pendant une semaine à doses décroissantes ; il n'y eut ni incident, ni rechute.

P. Poinso, P. Ciaudo, J. Aubanel et M^lle A. de Balman rapportèrent le cas d'une fillette de 3 ans ayant une méningococcémie (méningocoque A). Elle présentait, d'autre part, une méningite purulente, du purpura des fesses, des coudes, de l'oreille gauche, ainsi qu'une escarre. La guérison fut obtenue par une sérothérapie massive : 620 cc. échelonnés sur treize jours, par la prise de 15 gr. 30 de 1162-F et par l'adjonction de vitamine A en pansements locaux sur l'escarre et en injections intra-musculaires. La conclusion des auteurs fut que la gravité de cette affection, qui peut laisser des séquelles, nécessite l'association des deux thérapeutique : sérum - sulfamide.

P. Poinso, J. Aubanel et M^lle Caen rapportèrent les cas de deux nourrissons âgés de 14 et 5 mois et atteints de méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Ils associèrent la sérothérapie intra-rachidienne à la prise *per os* d'un comprimé de sulfamide (1162-F et bleu de méthylène à très faible dose) *pro die*. Le liquide céphalo-rachidien devint stérile en deux ou trois jours; la guérison survint dans les deux cas sans incidents ; le 1162-F avait été donné à la dose de 2 à 1 gr. par jour pendant dix jours. Les auteurs soulignèrent la rapidité de l'évolution. Les mêmes auteurs rapportèrent également 2 autres cas chez deux enfants plus âgés, traités avec le même succès avec la même thérapeutique.

Janbon, J. Bigonnet et Pierre Belvèze, dans une observation qu'ils présentèrent, firent remarquer que l'association à la sérothérapie méningococcique polyvalente puis monovalente de la chimiothérapie par

la para-amino-phényl-sulfamide, permit, malgré une évolution initiale sévère, la rétrocession très rapide (5 jours) des symptômes cliniques et liquidiens et la guérison sans séquelles. La para-amino-phényl-sulfamide fut administrée *per os* à la dose de 3, 4 gr. et en injections intra-rachidiennes en solution à 8,5 pour 100 d'abord par voie lombaire, ensuite par voie sous-occipitale, un cloisonnement complet ayant été constaté dès le troisième jour.

D'autre part, Boudet, Broca et M^lle^ Fabre, dans leur statistique de 13 cas, firent douze fois des injections de sérum antiméningococcique de 20 à 40 cc., une fois une injection de 15 cc. chez un enfant de 2 ans ; ils injectèrent d'abord du sérum polyvalent, puis du sérum antiméningococcique A ; l'injection de sérum fut répétée dans 3 cas. Cinq fois, ils injectèrent une solution de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien : trois fois, 20 cc. d'une solution à 0,85 %. Ils utilisèrent également la solution de Soludagénan à 33 % : une fois 1 cc. et une fois 3 cc. Ils réalisèrent ainsi une concentration de 0 gr. 10 par kilo de poids en sulfamide. Ils donnèrent des doses maxima de 8 gr. par vingt-quatre heures. En général, les améliorations furent rapides et les doses parallèlement diminuées, puis rapidement supprimées. La dose totale maxima chez un adulte de 20 ans fut de 40 gr. de sulfamide. Dans les douze cas, l'injection de sérum pratiquée à l'entrée ne détermina aucun accident, sauf des réaction urticariennes légères et une arthrite du coude qui dura cinq jours chez un enfant.

F. Rathery, R. Bolzinger et Ph. Decourt rapportèrent dans leur statistique que 11 cas d'une extrême gravité reçurent en plus des deux sulfamides (1162-F et 693) des injections intra-rachidiennes et intra-musculaires de sérum spécifique ; c'est, d'ailleurs, parmi ces 11 cas que se trouvèrent les cas mortels et les cas à évolution compliquée.

Les auteurs conclurent que la principale indication de la sérothérapie reste la sulfamido-résistance des germes; en effet, sur 11 malades chimiorésistants et qui furent traités par la sérothérapie, 8 furent sauvés, alors que la chimiothérapie seule n'aurait pu les garantir ; et, à titre d'exemple, ils citent le cas d'une méningite avec septicémie, agitation, délire, 19.000 éléments leucocytaires par millimètre cube de liquide céphalo-rachidien, aglycorrachie, albuminose à 3 gr. 20, 3 germes pour 1 polynucléaire. Cette méningite fut traitée simultanément par l'association de 2 gr. de Soludagénan en injection intra-musculaire, 3 gr. de Dagénan *per os* et 100 cc. de sérum antiméningococcique A par voie intra-musculaire et guérie dès le troisième jour.

Observations.

Chapitre V

Observations

OBSERVATION I

[due à l'obligeance du Docteur Rocchisani]

L'enfant Maurice G... entre à l'hôpital de Meknès, dans le Service des fiévreux, le 27 février 1940. Le 27 au soir, la température est à 38° 5 ; le 28 au matin, elle est à 38° 2. A l'examen, l'enfant présente des vomissements, de la céphalée, de la diarrhée; les réflexes tendineux sont diminués; il existe un certain état de contraction, de la raideur de la nuque. On met en évidence le signe de Kernig ; l'enfant couché en chien de fusil accuse de la photophobie : le diagnostic d'entrée est celui de méningite. L'examen des urines ne montre pas d'albumine ; le 28 au soir, la température monte à 39° 5. Devant ces signes et cet acmé thermique, l'enfant est transféré au Service des contagieux où l'on pratique une ponction lombaire. Le liquide céphalo-rachidien est trouble et s'écoule sans pression ; le résultat de l'examen cytobactériologique de ce liquide céphalo-rachidien révèle la présence de méningocoques en grand nombre. Quant à l'examen chimique, il donne les chiffres suivants :

Albumine	1 gr. 10 ‰
Sucre	0 gr. 10 ‰
Chlorures	6 gr. 72 ‰

On pratique un examen de sang qui donne la proportion suivante de leucocytes :

Polynucléaires ..... 78 %

Mononucléaires ..... 22 %

On institue alors le traitement suivant :

20 cc. de sérum antiméningococcique,

1 gr. de Dagénan en injection intra-musculaire,

4 comprimés de Dagénan (soit 2 gr. par voie buccale),

5 cc. d'huile camphrée.

A la suite de ce traitement, la fièvre tombe de 39° 5 à 38° 5 pour atteindre 38° 1 le soir. Le 1er mars, la température reste stabilisée toute la journée à 37° 2. On continue à donner simultanément 3 gr. de Dagénan par voie intra-musculaire, 5 cc. d'huile camphrée et l'on cesse le sérum antiméningococcique avec une injection de 5 cc. seulement.

Dans la journée du 2, on donne alors 4 comprimés de Dagénan, soit 2 gr. ;

et 5 cc. d'huile camphrée ;

La température remonte à 37° 6 et se maintiendra à ce niveau jusqu'au 4 au soir.

On pratique alors une ponction lombaire et l'examen du liquide céphalo-rachidien montre dans un liquide clair la présence de polynucléaires non altérés, de cellules épithéliales et de lymphocytes. On note, là encore, la présence de rares méningocoques.

Le 3 mars, on continue le même traitement que la veille ; le 4, on ne donne que 4 comprimés de Dagénan, soit 2 gr.

L'huile camphrée est supprimée. On pratique un examen de sang qui montre la proportion leucocytaire suivante :

Polynucléaires neutrophiles	52 %
Polynucléaires éosinophiles	9 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Grands mononucléaires	14 %
Moyens mononucléaires	24 %

On note de l'éosinophilie et de l'anisocytose.

Le 5, on cesse tout traitement. L'examen du malade témoigne d'une amélioration progressive. Les réflexes sont normaux ; une ponction lombaire effectuée montre un liquide clair avec lymphocytes.

Le 6, la recherche de l'albumine dans les urines est négative; un examen du sang donne en globules blancs les proportions suivantes :

Polynucléaires neutrophiles	53 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Polynucléaires basophiles	3 %
Grands mononucléaires	9 %
Moyens mononucléaires	7 %
Monocytes	27 %

Il y a donc mononucléose, monocytose et légère anisocytose ; le soir, la température remonte à 38°. On reprend le Dagénan à faible dose : 2 comprimés, soit 1 gr.

Le 7, l'auscultation du poumon révèle un souffle tubaire omovertébral gauche ; on donne encore 2 comprimés de Dagénan, soit 1 gr., et l'on y associe 2 enveloppements sinapisés qui seront faits tous les jours jusqu'au 14 inclus.

Le 8, la température atteint le maximum de 38° 4 dans la soirée ; on donne, ce jour-là, pour la dernière fois, 2 comprimés de Dagénan, soit 1 gr.

Le 9, la température retombe aux alentours de 37° 5.

Le 10, on pratique un examen de gorge qui sera négatif ; on change de médication et l'on donne par jour : 3 gr. de chlorure de calcium et X gouttes d'adrénaline. Cette thérapeutique sera poursuivie tous les jours jusqu'au 19 inclus.

Le 11, rien de particulier à signaler ; la température est toujours aux environs de 37° 5.

Le 12, l'enfant se plaignant de sa jambe droite, on y met une pointe de collargol ; un examen du sang montre que les leucocytes sont dans les proportions suivantes :

Polynucléaires	44 %
Mononucléaires	56 %

Le 13 et le 14, on ne note rien de spécial.

Le 15, un prélèvement de gorge est négatif ; l'auscultation des poumons montre leur intégrité, mais l'enfant se plaint de sa jambe droite.

Du 16 au 21, à l'examen du système nerveux, on a la surprise de constater une exagération des réflexes avec ébauche de trépidation épileptoïde des pieds ; un examen sanguin donne la proportion leucocytaire suivante :

Polynucléaires neutrophiles	26 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Grands mononucléaires	26 %
Lymphocytes	40 %
Monocytes	7 %

Il y a encore de la mononucléose.

Du 23 au 25, rien de particulier.

A la date du 26, on pratique un dernier examen de sang qui donne les proportions suivantes :

Polynucléaires neutrophiles	42 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Grands mononucléaires	13 %
Lymphocytes	29 %
Monocytes	12 %

Il y a encore mononucléose. Au point de vue nerveux, tout est rentré dans l'ordre et le malade sort le 2 avril complètement rétabli.

En résumé, il s'agit d'un enfant soigné au troisième jour d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques par l'association du sérum antiméningococcique et du Dagénan. La maladie fut jugulée en quatre jours de traitement, mais trois jours après, apparut chez l'enfant un petit épisode pulmonaire passager qu'écourta la reprise de la médication sulfamidée à faible dose et la thérapeutique révulsive. Quant à l'épisode nerveux de fin d'évolution, il resta toujours bénin et disparut rapidement sans laisser de traces.

Au total, l'enfant reçut 25 cc. de sérum antiméningococcique et 15 gr. de Dagénan.

On voit donc, d'après cette observation, la grande efficacité de l'association : sérum-sulfamide dans le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques.

OBSERVATION II
[due à l'obligeance du Docteur ROCCHISANI]

L'enfant Antoine F..., âgé de 5 ans, entre à l'hôpital de Meknès dans le service des contagieux avec le diagnostic d'entrée suivant : vomissements, signe de Kernig, température 40° 5 le matin, 39° 5 le soir, céphalée ; malade depuis le 1er mars dans la soirée, ne peut être soigné à domicile.

A l'examen, on note une température très élevée, des vomissements, de la céphalée ; les contractures sont intenses, les réflexes normaux ; il existe un strabisme convergent. Devant ces signes de gravité, on pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide louche, hypertendu. L'examen bactériologique de ce liquide céphalo-rachidien révèle la présence de méningocoques intra et extra-cellulaires ; il y a une proportion de 80 % de polynucléaires intacts ou peu altérés et 20 % de gros mononucléaires ; la recherche de l'albumine dans les urines est négative. On institue le traitement suivant :

20 cc. de sérum antiméningococcique,

2 comprimés de Dagénan à 0 gr. 50, soit 1 gr.

5 cc. d'huile camphrée.

Le 3 mars, la température, descendue le matin à 36° 8, remonte le soir à 37° 8. A l'examen, on constate que la contracture a augmenté ; la tête est en hyperextension, le strabisme est plus marqué que la veille, les vomissements sont fréquents ; le malade est couché en chien de fusil, le dos formant arc. On fait une nouvelle ponction lombaire et, à l'examen, le liquide céphalo-rachidien toujours très hypertendu, mais encore trouble, est plus clair. On note la présence de quelques polynucléaires et d'un méningocoque.

L'examen chimique de ce liquide céphalo-rachidien donne les chiffres suivants :

Albumine	1 gr. 20 ‰
Sucre	0 gr. 35 ‰
Chlorures	6 gr. 48 ‰

L'examen du sang montre la proportion leucocytaire suivante :

Polynucléaires	84 %
Mononucléaires	16 %

Au point de vue thérapeutique, on injecte 20 cc. matin et soir de sérum antiméningococcique, 2 gr. de Dagénan en injection intra-musculaire et 2 gr. par voie buccale, soit 4 comprimés.

Le matin du 4, la température tombe à 36° 2 pour remonter à 36° 8 le soir. On continue la médication suivante : 40 cc. de sérum antiméningococcique en deux fois matin et soir, 2 gr. de Dagénan par voie intra-musculaire et 5 cc. d'huile camphrée.

Le 5, à l'examen, le stabisme est moins marqué, la céphalée moins intense, les réflexes normaux, la tête toujours en hyperextension ; la nuit a été meilleure ; la découverte d'un cloisonnement méningé oblige à faire une ponction dorsale ; on diminue la quantité de sérum en ne donnant plus que 10 cc. de sérum antiméningococcique, mais on augmente le Dagénan au taux de 3 gr. par voie intra-musculaire et, ce jour-là, on fait une dernière injection d'huile camphrée.

Le 6, la température remonte le soir à 37° 4 ; on constate une amélioration de l'état général et local ; le strabisme et la céphalée ont disparu ; la contracture est moins marquée.

Un examen de sang fait à cette date donne les proportions suivantes en leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	54 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Grands mononucléaires	13 %
Petits mononucléaires	28 %
Monocytes	3 %

On note de l'anisocytose et de l'hyperchromatophilie.

Au point de vue thérapeutique, on donne 2 gr. de Dagénan, soit 4 comprimés par voie buccale et l'on commence une cure de chlorure de calcium à raison de 2 gr. par jour jusqu'au 17 mars inclus.

Le 7, la température est dans les alentours de 37° 5, on donne encore ce jour-là 2 gr. de Dagénan, soit 4 comprimés par voie buccale.

Le 8, la température tombe le soir à 37° 5, on ne donne plus que 1 gr. de Dagénan, soit 2 comprimés par voie buccale et l'on commence une série ininterrompue d'enveloppements sinapisés, à raison de deux par jour jusqu'au 17 mars inclus.

Le 9, la température remonte de 37° 2 à 37° 7 du matin au soir ; on donne pour la dernière fois 1 gr. de Dagénan, soit 2 comprimés par voie buccale. A l'examen, on constate une réaction sérique sous forme d'éruption urticarienne sur les membre supérieurs et inférieurs et d'arthralgies.

Dans la journée du 10, la température passe de 38° à 39° 1. Au point de vue réaction sérique, on observe les mêmes signes que la veille ; un examen de sang est fait dont voici les résultats :

Polynucléaires	44 %
Mononucléaires	56 %

Au point de vue thérapeutique, on commence une prise quotidienne de X gouttes d'adrénaline : cette cure ne s'arrêtera que le 19.

Le 11, on note une chute de température à 37°, puis un nouveau crochet thermique se dessine qui atteindra son maximum le 14 au soir avec 40° 2 ; une complication apparaît le 13 à l'auscultation du poumon ; on constate, en effet, la présence de petits foyers congestifs à la base droite.

Le 14, on fait une ponction lombaire qui donne issue à un liquide typiquement eau de roche ; ce jour-là, on recommence à injecter 5 cc. d'huile camphrée.

Le 15, la température retombe aux environs de 39° 5, pourtant l'état général est assez mauvais, la toux est fréquente ; on trouve de la dyspnée avec battement des ailes du nez. A l'auscultation, on entend des foyers de râle dans les deux champs pulmonaires : on effectue un prélèvement de gorge dont l'examen reste négatif. Un examen de sang donne les résultats suivants :

Polynucléaires	41 %
Mononucléaires	59 %

On double la dose d'huile camphrée.

Le 18, nouveau crochet thermique de 38° à 39° 8 ; on injecte 5 cc. d'huile éthérée camphrée, deux fois dans la journée. Cette médication sera continuée journellement jusqu'au 26 inclus et l'on commence deux nouvelles médications, à savoir : la prise de quatre suppositoires à la créosote par jour qui sera continuée jusqu'au 5 avril 1940 inclus et l'administration d'un ballon d'oxygène par jour jusqu'au 24 inclus. On fait, dès ce jour, quatre enveloppements sinapisés au lieu de deux , jusqu'au 29 inclus.

Le 19, la température après être tombée le matin à 37° 8

remonte le soir à 39° 2. A l'examen; on note la persistance des foyers pulmonaires. En plus, on constate l'existence d'un gros foie douloureux descendant jusqu'à l'ombilic ; le malade urine très peu et a des douleurs généralisées ; un examen d'urine montre l'absence de l'albumine.

Le 20, la température reste aux alentours de 38° 2 ; un examen de sang donne les proportions leucocytaires suivantes :

Polynucléaires	55 %
Mononucléaires	45 %

Dès ce jour, on fait prendre quotidiennement au malade 4 cuillérées à café de Sirop de Tolu et 2 cuillérées à café de Sirop de Desessartz, médication qui fut continuée quotidiennement aux mêmes doses jusqu'au 6 avril.

Le 21, la température amorce un nouveau crochet thermique : le sujet n'élimine que 150 gr. d'urine. Un nouvel examen de sang donne les proportions leucocytaires suivantes :

Polynucléaires	68 %
Mononucléaires	32 %

On fait alors 60 cc. de sérum physiologique.

Le 22, nouveau plafond thermique à 39° 2 ; on fait un examen complet des urines qui donne les résultats suivants:

Albumine	0 gr. 30
Sucre	Néant
Sels	Néant
Pigments biliaires	Néant
Urobiline	Néant

Dépôts urinaires : phosphates ammoniaco-magnésiens.

On porta, ce jour-là, le diagnostic d'hépato-néphrite. A la médication habituelle, on ajoute :

80 cc. de sérum physiologique,

15 cc. de sérum glucosé hypertonique intra-veineux.

Cette dernière médication sera continuée trois jours d'affilée jusqu'au 24 inclus.

Le 23, nouvelle chute de la température de 38° 2 à 37° 8; le sujet élimine 300 gr. d'urine dans la journée, le foie est remonté de deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic.

Dans la journée du 24, la température se maintient aux alentours de 37° 4 - 37° 5.

Le 25, l'élimination urinaire s'améliore avec 700 gr. dans la journée.

Le 26, un examen de sang est pratiqué qui donne les proportions leucocytaires suivantes :

Polynucléaires	75 %
Mononucléaires	25 %

On fait, ce jour-là, 10 cc. de sérum glucosé hypertonique intra-veineux.

Le 27, un dosage d'urée sanguine donne le chiffre de 0 gr. 28. Ce jour-là, on injecte :

60 cc. de sérum physiologique ;

3 cc. d'huile éthérée camphrée deux fois par jour,

et ces médications seront continuées journellement jusqu'au 29 inclus.

Le 28, l'élimination urinaire très améliorée est montée à 1.000 gr.

Le 29, petite pointe thermique à 38° 4 dans la soirée; on donne deux fois dans la journée une demi-cuillérée à café de Solucamphre et cela quotidiennement jusqu'au 7 avril inclus.

Le 30, la température reste stationnaire à 37° 8; on réduit le nombre quotidien des enveloppements à deux jusqu'au 2 avril.

Le 31 mars et le 1er avril, rien de particulier à signaler.

Le 2, à l'examen, on constate la persistance des signes pulmonaires; les bruits du cœur réguliers sont bien frappés; la rate est seulement percutable; le foie déborde encore de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes. On pratique des frictions à l'alcool camphré sur les jambes.

Le 3, l'examen des urines montre l'absence d'albumine. On ne fait plus qu'un enveloppement sinapisé par jour et cela jusqu'au 10 avril inclus.

Le 4, rien de particulier à signaler.

Le 5, l'examen d'un prélèvement de gorge reste négatif.

Les 6, 7 et 8, rien de particulier à signaler ; à l'examen du 9, le foie ne déborde plus le rebord des fausses côtes et n'est plus douloureux.

Le malade entre alors en convalescence. Le 10, l'examen d'un prélèvement de gorge reste encore négatif.

Le 14, un dernier examen sanguin montre les proportions leucocytaires suivantes :

Polynucléaires	60 %
Mononucléaires	40 %

Enfin, l'enfant sort complètement guéri le 20 avril 1940.

En résumé, nous sommes en présence d'un enfant qui, entré pour une méningite grave (méningocoques intra et extra-cellulaires) présenta un épisode pulmonaire sérieux suivi lui-même, à peu de distance, par une complication digestive. C'est uniquement l'affection méningée qui nous intéresse. Chez cet enfant, la méningite à l'entrée avait revêtu un caractère plus grave que chez le précédent malade : température élevée, contractures intenses, strabisme convergent, pullulation de méningocoques. Malgré cette intensité clinique, la méningite a pu être jugulée en deux jours par l'emploi associé de sérum à hautes doses et de Dagénan à doses modérées. Evidemment, l'inconvénient majeur du sérum : la réaction sérique, est apparue au neuvième jour de la maladie, mais est restée toujours bénigne. Mais, malgré tout, devant l'efficacité remarquable de ce traitement associé, l'objection de la réaction sérique ne doit pas en empêcher l'emploi.

OBSERVATION III

[due à l'obligeance du Docteur ROCCHISANI]

L'enfant Hubert B... entre à l'hôpital de Meknès le 21 mars 1940 au soir ; il se plaint de sa jambe et de sa cuisse droites et présente quelques vomissements ; l'examen rapide pratiqué à l'entrée conclut à une réaction méningée.

Un examen d'urines montre l'absence de sucre et la présence d'albumine.

Le 22, on pratique un examen plus approfondi de l'enfant : ce dernier, couché en chien de fusil, présente une raideur marquée de la nuque et un léger strabisme interne de l'œil droit ; on fait une ponction lombaire qui donne issue à un liquide hypertendu et louche. L'examen cyto-bactériologique de ce liquide céphalo-rachidien décèle la présence de nombreux polynucléaires et de quelques méningocoques. L'examen chimique donne les chiffres suivants :

Albumine	0 gr. 90 ‰
Sucre	0 gr. 60 ‰
Chlorures	6 gr. 43 ‰

On institue alors le traitement suivant :

20 cc. de sérum antiméningococcique,
une demi-ampoule de Dagénan, soit 0 gr. 50 par voie intra-musculaire,

5 cc. d'huile camphrée,

1 lavement évacuateur.

Le soir, la température est à 38°.

Le 23, la température à 38° le matin, remonte le soir à 38° 8. L'enfant se plaint de céphalée, sa tête est en hyper-

extension ; le corps fixé en arc à concavité postérieure ; le malade est assez agité. Ses réflexes sont normaux. Un dosage de l'albumine urinaire donne le chiffre de 0 gr. 80 par litre. La thérapeutique, ce jour-là, comprend :

20 cc. le matin

10 cc. le soir

de sérum antiméningococcique,

2 comprimés de Dagénan, soit 1 gr. par voie buccale,

5 cc. d'huile camphrée en injection.

Le 24, la température reste à 37° et ne bougera plus jusqu'au 6 avril. Au point de vue thérapeutique, on fait encore : 10 cc. de sérum antiméningococcique pour la dernière fois,

2 comprimés de Dagénan, soit 1 gr. par voie buccale,

5 cc. d'huile camphrée,

1 lavement évacuateur.

Le 25, on constate une amélioration de l'état local et général. Il n'y a plus d'albumine dans les urines. Le traitement comprend encore :

2 comprimés de Dagénan, soit 1 gr. par voie buccale,

5 cc. d'huile camphrée.

Le 26, on fait prendre, pour la dernière fois, 1 comprimé de Dagénan, soit 0 gr. 50 par voie buccale et 5 cc. d'huile camphrée.

A cause de l'apparition d'un léger épisode pulmonaire, on commence une série d'enveloppements sinapisés quotidiens qui durera jusqu'au 31 inclus.

Le 27, on pratique un examen de sang qui donne les proportions leucocytaires suivantes :

Polynucléaires neutrophiles	68 %
Polynucléaires éosinophiles	7 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Grands mononucléaires	13 %
Lymphocytes	11 %

Il existe de l'éosinophilie.

Le 29, un examen d'urines montre l'absence d'albumine.

Le 30, l'apparition d'une réaction sérique fait instituer le traitement suivant qui sera continué quotidiennement jusqu'au 3 avril inclus :

Prise de X gouttes d'adrénaline,

et de chlorure de calcium.

Le 31, l'examen d'un prélèvement de gorge reste négatif.

Le 4 avril, on fait un examen sanguin qui donne les chiffres suivants :

Polynucléaires neutrophiles	42 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Lymphocytes	27 %
Grands mononucléaires	23 %
Moyens mononucléaires	5 %

Le 7, après l'absorption d'un œuf, une réaction urticarienne apparaît ; l'épisode pulmonaire subit une exacerbation ; la température monte de 37° 8 à 39° 5. On reprend quotidiennement le chlorure de calcium, X gouttes d'adrénaline, deux enveloppements sinapisés par jour, l'association de terpine-codéïne jusqu'au 10 inclus.

Le 8, la température tombe aux environs de 38° 7. On ajoute au traitement un lavement évacuateur et localement on instille du collyre au sulfate de zinc dans les yeux.

Le 10, la température est revenue à 37°. L'état général et local est excellent ; l'examen d'un prélèvement de gorge effectué reste négatif ; un examen de sang donne les chiffres suivants :

Polynucléaires	62 %
Mononucléaires	38 %

et le malade sort complètement rétabli le 30 avril 1940.

En résumé, il s'agit d'un enfant atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques traitée avec succès par l'association : sérum antiméningococcique et Dagénan. Le retour à la normale de la température a été obtenu avec des doses totales de :

60 cc. de sérum antiméningococcique

5 gr. de Dagénan.

Le seul inconvénient de ce traitement a été l'apparition d'une réaction sérique neuf jours après qui a évolué très bénignement. On voit combien est mince l'inconvénient de cette médication en face du danger couru et du résultat obtenu.

OBSERVATION IV

[due à l'obligeance du Docteur ROCCHISANI]

L'enfant Christian B..., âgé de 3 ans 1/2, entre à l'hôpital de Meknès le 13 mars 1940 avec le diagnostic de syndrome méningé. A l'examen du malade, on trouve de la somnolence, de la contracture, de la raideur de la nuque ; la tête est en état d'hyperextension, les réflexes sont normaux. Il existe une légère diarrhée, des vomissements, de la céphalée et un léger strabisme : « les yeux plafonnent ». On fait une ponction lombaire qui donne issue à un liquide louche; la tension de ce liquide, mesurée avec l'appareil de Claude, donne le chiffre de 45 cm. d'eau en position couchée ; on retire 25 cc. de liquide céphalo-rachidien. L'examen cytobactériologique décèle la présence de nombreux polynucléaires et de nombreux méningocoques ; l'examen chimique de ce même liquide donne les chiffres suivants :

Albumine	1 gr. 40 ‰
Sucre	0 gr. 40 ‰

Les chlorures n'ont pu être dosés par suite de l'insuffisance de liquide céphalo-rachidien. L'examen du sang donne une formule leucocytaire sensiblement normale :

Polynucléaires neutrophiles	63 %
Grands mononucléaires	29 %
Lymphocytes	3 %
Monocytes	5 %

On institue le traitement suivant :

10 cc. de sérum antiméningococcique,
2 ampoules de Dagénan par voie intra-musculaire, soit 2 gr.,
5 cc. d'huile camphrée.

La température, qui était à 39° 1 le matin, tombe le soir à 38° 5.

Le 14, la température monte de 38° 2 à 38° 8. On injecte encore :

3 ampoules de Dagénan par voie intra-musculaire, soit 3 gr.,

5 cc. d'huile camphrée,

et 20 cc. de sérum antiméningococcique pour la dernière fois.

On ajoute un lavement évacuateur.

Le 15, l'amélioration est rapide. Les contractures sont moins marquées que l'avant-veille ; il n'y a plus de vomissements ; les selles sont normales et régulières ; les urines sont claires et assez abondantes. Le strabisme et la somnolence disparaissent. Le malade prend ce jour-là 8 comprimés de Dagénan, soit 4 gr. et l'on fait une dernière injection de 5 cc. d'huile camphrée. La température est tombée à 37° 5.

Le 16, la température est revenue à la normale. Une ponction ramène un liquide eau-de-roche encore très hypertendu. On fait prendre encore 8 comprimés, soit 4 gr. de Dagénan par voie buccale. On donne aussi un lavement évacuateur.

Le 18, l'enfant réclame à manger, s'assied, s'amuse ; il n'a plus de maux de tête ; il n'existe plus qu'une légère raideur localisée de la région lombaire. On donne pour la dernière fois 1 gr. de Dagénan par voie buccale, soit 2 comprimés.

Le 19, on pratique un examen sanguin qui donne les proportions leucocytaires suivantes :

Polynucléaires neutrophiles	64 %
Lymphocytes	17 %
Grands mononucléaires	19 %

Le 20, l'état général de l'enfant est excellent ; il n'y a plus aucun signe local.

Le 22, l'examen d'un prélèvement de gorge reste négatif. Un nouvel examen de sang donne les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles	32 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Grands mononucléaires	15 %
Lymphocytes	45 %
Monocytes	5 %

Il existe donc un état de mononucléose chez cet enfant.

Le 26, nouvel examen sanguin dont voici les résultats :

Polynucléaires neutrophiles	65 %
Grands mononucléaires	5 %
Lymphocytes	29 %
Monocytes	1 %

La formule est donc devenue normale.

Le 30, l'examen d'un prélèvement de gorge reste négatif.

Le 1er avril, l'examen sanguin donne les chiffres suivants:

Polynucléaires	72 %
Mononucléaires	28 %

Le 5, un nouvel et dernier examen de sang donne les chiffres suivants :

Polynucléaires	63 %
Mononucléaires	37 %

et l'enfant sort complètement rétabli le 7 avril 1940.

En résumé, il s'agit d'un enfant de 3 ans 1/2 atteint d'une méningite cérébro-spinale guérie au troisième jour de son traitement par l'association : sérum antiméningococcique et Dagénan. L'évolution a été assez écourtée avec seulement des doses totales de 30 cc. de sérum antiméningococcique et de 17 gr. de Dagénan. Dans cette observation, le mérite semble revenir au Dagénan, car il paraît douteux que 30 cc. de sérum antiméningococcique aient eu une telle efficacité.

Les quatre observations qui précèdent concernent de jeunes enfants et l'on verra, par la suite, que l'évolution de la maladie est, en général, beaucoup plus grave chez eux que chez les adultes.

OBSERVATION V
[due à l'obligeance du Docteur ROCCHISANI]

Le nommé Bohamed ben ..., du n^me^ R.S., originaire de Khemisset (Maroc), est pris de fièvre intense dans la nuit du 20 au 21 janvier 1940 avec frissons et sueurs. Il est évacué sur l'hôpital de Meknès, au Service des Fiévreux, le 21 janvier 1940 où l'on fait, dès l'abord, le diagnostic d'accès palustre en se basant sur les symptômes suivants : la température à 40° et la splénomégalie. Il y reste deux jours pendant lesquels il subit deux injections intra-musculaires de quinine à 0 gr. 80. A l'examen clinique du 22 janvier, on trouve des signes de raideur de la nuque tels qu'une ponction lombaire est pratiquée le 23 janvier ; il est évacué sur la division des Contagieux pour méningite cérébro-spinale. A son entrée aux Contagieux, le malade lucide répond bien à l'interrogatoire ; à l'examen, on trouve une légère raideur de la nuque, une céphalée intense, une langue saburrale, un léger herpès labial. Il n'y a ni vomissements ni toux ; la rate est percutable sur deux travers de doigt, mais non palpable ; les appareils respiratoire et circulatoire n'ont rien de particulier ; l'examen systématique du système nerveux révèle une abolition des réflexes tendineux, des signes de Kernig et de Brudzinski positifs, de l'hyperesthésie cutanée enfin. L'état général est bon, malgré une température à 39° 5 le matin et 39° 1 le soir.

A l'examen des urines, on constate la présence d'albumine qui sera dosée et l'absence de sucre. Ce jour-là, on reçoit le résultat de l'examen cytobactériologique du liquide céphalo-rachidien : liquide louche à polynucléaires peu altérés, absence de germes. Culture stérile, précipito-réaction négative. On pratique également un sérodiagnostic qui est négatif. Au point de vue thérapeutique, on fait absorber 8 comprimés à 0 gr. 50 de Dagénan, soit 4 gr.

Le 24 au matin, la température est à 38°. Le dosage de l'albumine dans les urines donne 1 gr. 50 au litre. On injecte 5 cc. d'huile camphrée et l'on donne à ingérer la même dose de Dagénan que la veille (8 comprimés à 0 gr. 50 = 4 gr.). Le soir, la température est à 37° 5.

Le 25 au matin, la température amorce un léger crochet à 37° 8 qui atteindra son acmé le soir avec 38° 5. On maintient encore le même taux de Dagénan, toujours par voie buccale.

Le 26, la température tombe à 37° 8, puis 37° 5. Le malade est toujours soumis au même régime thérapeutique. Un sérodiagnostic pratiqué à cette date donne des résultats négatifs.

Le 27, la chute thermique est complète et restera définitive. On baisse à ce moment la dose quotidienne de Dagénan à 6 comprimés, soit 3 gr. Cette dose sera maintenue journellement jusqu'au 21 janvier inclus.

Le 28, on ne retrouve plus de traces d'albumine dans les urines. A cette date, le malade jusqu'ici à la diète lactée est soumis à un régime léger.

Le 29, un examen de gorge est pratiqué qui sera négatif.

Le 30, on donne une dernière dose de 2 comprimés de Dagénan, soit 1 gr., et l'on cesse le traitement. Le malade guéri est remis au régime de nourriture ordinaire.

Le 9 février, on établit une fiche leucocytaire dans le liquide céphalo-rachidien qui donne les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles	47 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Mononucléaires	49 %

Enfin, le 12 février, à titre de garantie, on pratique un examen de gorge qui sera de nouveau négatif et deux exa-

mens sanguins au point de vue syphilitique. La réaction de Hecht se montre négative et celle de Meinicke positive à ++.

Le malade complètement rétabli quitte l'hôpital le 24 février 1941.

En résumé, au cours de cette observation, le malade a pris 26 gr. de Dagénan au total par voie buccale et suivant ce schéma :

8 comprimés par jour, pendant quatre jours ;
puis 6 comprimés par jour, pendant trois jours ;
enfin, 2 comprimés pendant un jour.

La méningite n'a été véritablement soignée qu'à partir du troisième jour de la maladie. La température est revenue régulièrement à la normale dès le quatrième jour du traitement et depuis n'est plus remontée.

OBSERVATION VI

[due à l'obligeance du Docteur ROCCHISANI]

Le nommé Mohamed ben ..., n^me^ Génie, est hospitalisé le 1^er^ avril 1940. La veille de son entrée à l'hôpital, il s'est plaint de céphalées violentes avec vomissements en fusées continuels. Il a accusé de l'inappétence et également de la difficulté à se baisser.

Le lendemain, un lundi, il se fait porter malade et est hospitalisé.

A l'interrogatoire, on apprend qu'il travaillait sur la route d'Ifrane depuis cinq jours ; il venait de Fès où il rentrait d'une permission de détente passée à son douar dans la région de Khemisset ; mais le malade prétend qu'il n'y avait là aucun malade.

A l'examen d'entrée, on note de la céphalée, de la courbature, des vomissements fréquents en fusée. Le malade se plaint de souffrir un peu de sa jambe droite. Il ne vomit plus depuis son entrée à l'hôpital, mais il existe de la constipation. Le ventre est rétracté en bateau, la rate est percutable. On ne signale rien de particulier aux appareils circulatoire et respiratoire. L'examen des urines ne révèle ni albumine ni sucre.

Par contre, l'examen du système nerveux nous montre des réflexes cutanés et tendineux normaux, une légère hyperesthésie cutanée, le phénomène de la raie méningitique. On ne trouve rien de particulier à l'examen de la jambe droite, sinon une douleur à la pression des masses musculaires. Il existe un certain degré de raideur de la nuque : la tête est en hyperextension. On trouve un signe de Kernig. Il existe une rachialgie intense et de l'agitation, mais l'in-

telligence est intacte. Le malade est couché en chien de fusil. On note un herpès péribuccal très marqué et une pyodermite. La température enfin est à 39°.

Devant ces signes cliniques, on pose le diagnostic de syndrome méningé et l'on pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide trouble. L'examen cytobactériologique de ce liquide céphalo-rachidien donnera les résultats suivants : liquide franchement louche. Par centrifugation et étude du culot, on obtient :

Pus à 80 % de polynucléaires,

Pus à 20 % de lymphocytes et de grands mononucléaires.

On ne trouve que de rares méningocoques.

Un examen sanguin nous apprend qu'il y a :

75 % de polynucléaires,
25 % de mononucléaires.

Dans la même journée, on injecte 30 cc. de sérum antiméningococcique et l'on fait ingérer 4 comprimés de Dagénan, soit 2 gr. Par prudence, jusqu'au 4 avril inclus, on injectera chaque jour 5 cc. d'huile camphrée.

Le 2, la température tombe à 37°. On n'en continue pas moins à donner :

20 cc. de sérum antiméningococcique,

Dagénan 6 comprimés = 3 gr.,

5 cc. d'huile camphrée.

Vers le soir, la température réamorce un crochet à 37° 7.

Le 3, à l'examen, on constate une amélioration de l'état local et général malgré une température à 38° 7, une diminution de la contracture et un liquide céphalo-rachidien

moins hypertendu et plus clair. Il existe toujours de l'herpès labial. On pratique une ponction lombaire.

Ce jour-là, on donne encore :

10 cc. de sérum antiméningococcique,

6 comprimés de Dagénan, soit 3 gr.

5 cc. d'huile camphrée.

Le 4, la température va du matin au soir, de 37° 5 à 37° 7. On reçoit les résultats de la ponction de la veille :

Absence de méningocoques ;

Présence d'un petit bâtonnet Gram positif qui paraît être du streptocoque bien qu'il ne se répartisse pas en chaînettes.

D'autre part, l'examen du pus d'une vésicule d'herpès aurait prouvé la présence du méningocoque ? Le fait n'est pas sûr. L'examen du sang nous apprend qu'il y a :

72 % de polynucléaires,

28 % de mononucléaires.

Ce jour-là, la médication se réduit à l'ingestion de 2 comprimés de Dagénan (soit 1 gr.) et à l'injection de 5 cc. d'huile camphrée.

La température reste définitivement à 37°. On donne encore ce jour-là 2 comprimés de Dagénan (1 gr.).

Le 8, un examen de sang pratiqué donne :

Polynucléaires	55 %
Mononucléaires	45 %

Le 10, l'examen du prélèvement pharyngien reste négatif.

Le 12, on trouve encore dans le sang :

45 % de polynucléaires,

55 % de mononucléaires.

Le 15 :

Polynucléaires	51 %
Mononucléaires	49 %

Le 17, l'examen d'un prélèvement de gorge reste négatif.

Le 18, enfin, l'examen sanguin donne comme dernier résultat :

Polynucléaires	75 %
Mononucléaires	25 %

Le malade sort complètement rétabli le 9 mai 1940.

En résumé, dans cette observation la maladie a cédé à la médication en l'espace de quatre jours. La température est revenue à la normale dès le lendemain du début du traitement pour refaire un crochet moins élevé le jour suivant.

Au total, le malade a absorbé 10 gr. de Dagénan et 60 cc. de sérum antiméningococcique. Pour les faibles doses journalières de Dagénan qui ont été ingérées, l'effet a vraiment été très rapide. Peut-être faut-il invoquer la bénignité relative de cette méningite, puisque l'examen du liquide céphalo-rachidien nous avait montré la rareté des germes.

OBSERVATION VII
[due à l'obligeance du Docteur ROCCHISANI]

Le nommé El Hassen ben ..., du n^me^ R.T., entre à l'hôpital de Meknès dans le service des fiévreux. D'après l'interrogatoire, il serait malade depuis trois jours. Le début aurait eu lieu sous forme de céphalée et de température sans vomissements. Le sujet se fait donc porter malade le 12 mai 1940 et est envoyé à l'infirmerie de garnison qui l'expédie sans l'arrêter à l'Hôpital. Là, l'interrogatoire nous apprend que le malade serait revenu de permission, il y a huit jours, permission passée dans son douar près de Taza où il n'y aurait, à ses dires, aucun malade.

A son entrée à l'hôpital, la température est à 40°. On trouve à l'examen de ce malade qui ne cesse de gémir et de bâiller, de la céphalée et des vomissements. La langue est saburrale, le ventre rétracté. Le foie est légèrement douloureux, la rate palpable.

On ne constate rien de particulier aux appareils respiratoire et circulatoire. L'examen des urines montre l'absence d'albumine et de sucre.

L'examen du système nerveux, par contre, nous apporte les renseignements suivants : les réflexes sont diminués, surtout au membre inférieur gauche. Il existe une rachialgie intense. Les contractures sont marquées. On décèle une raideur de la nuque, un signe de Kernig, un signe de Brudzinski. On note le phénomène de la raie méningitique ainsi qu'un léger strabisme convergent à droite.

Le 13, la température tombe à 37° 5 pour monter le soir à 38° 5. Mais devant les signes cliniques enregistrés la veille, on pense à une méningite cérébro-spinale et l'on évacue le malade sur le service des contagieux. Là, on pra-

tique une ponction lombaire qui ramène un liquide louche, très hypertendu. L'examen cytobactériologique de ce liquide donne les renseignements suivants : liquide très purulent avec de très rares méningocoques extra-cellulaires.

Polynucléaires	90 %
Mononucléaires	10 %

L'examen chimique nous apprend que ce liquide céphalo-rachidien contient :

Albumine	0,71 ‰
Sucre	0,36 ‰
Chlorures	6,90 ‰

Un examen du sang est pratiqué, qui nous donne les renseignements suivants sur les éléments blancs :

Polynucléaires neutrophiles	74 %
Moyens lymphocytes	10 %
Grands mononucléaires	12 %
Monocytes	4 %

Au point de vue traitement, on injecte 30 cc. de sérum antiméningococcique et l'on fait prendre 6 comprimés de Dagénan, soit 3 gr. Pour soutenir le cœur, on fait une injection de 5 cc. d'huile camphrée.

Le 14, la température restera à 37° toute la journée. Ce jour-là, on pratique encore un examen de sang dont voici les résultats :

Polynucléaires neutrophiles	80 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Moyens lymphocytes	12 %
Grands mononucléaires	3 %
Monocytes	3 %

Ce jour-là, on fait encore au malade une injection de 10 cc. de sérum antiméningococcique associée à la prise de 6 comprimés de Dagénan *per os*, soit 3 gr. On fait une double injection de 5 cc. d'huile camphrée.

Le 15, la température remonte légèrement à 37° 6. On refait une ponction lombaire. Un examen de sang donnera les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles	63 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Moyens lymphocytes	18 %
Grands mononucléaires	10 %
Monocytes	3 %

Le régime thérapeutique est toujours le même : 6 comprimés de Dagénan, soit 3 gr. et 10 cc. d'huile camphrée.

Le 16, la température passe de 37° 4 le matin à 37° 2 le soir. Un examen de sang pratiqué à cette date donne comme proportions leucocytaires :

Polynucléaires neutrophiles	57 %
Polynucléaires éosinophiles	5 %
Moyens lymphocytes	14 %
Grands mononucléaires	15 %
Monocytes	9 %

On ne fait plus ingérer que 4 comprimés de Dagénan, soit 2 gr. et l'on pratique la dernière injection de 5 cc. d'huile camphrée.

Le 17, la température tombe de 37° 3 à 37° 2 pour ne plus remonter.

Dans le sang, on note encore :

Polynucléaires neutrophiles	59 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytse	13 %
Grands mononucléaires	17 %
Monocytes	10 %

Le traitement sulfamidé est cessé à cette date.

Le 20, un examen de sang donne :

Polynucléaires neutrophiles	57 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Lymphocytes	20 %
Grands mononucléaires	10 %
Monocytes	7 %

Le 21, on a les renseignements leucocytaires suivants :

Polynucléaires neutrophiles	42 %
Polynucléaires éosinophiles	8 %
Polynucléaires baosphiles	2 %
Lymphocytes	26 %
Grands mononucléaires	6 %
Monocytes	16 %

Le 24, un examen de gorge se révèle négatif. Un avant-dernier examen de sang donne :

Polynucléaires neutrophiles	73 %
Grands mononucléaires	10 %
Lymphocytes	11 %
Monocytes	6 %

Le 25, à nouveau, on note dans le sang :

Polynucléaires neutrophiles	60 %
Polynucléaires éosinophiles	5 %

Polynucléaires basophiles	2 %
Grands mononucléaires	4 %
Lymphocytes	29 %

Le dernier examen de gorge pratiqué le 30 est à nouveau négatif.

Enfin, le malade sort complètement rétabli le 3 juin 1940.

En résumé, ce malade, atteint de méningite cérébro-spinale soignée au quatrième jour, a vu sa température revenir à la normale le lendemain du traitement après avoir reçu 30 cc. de sérum antiméningococcique et 3 gr. de Dagénan. Au total, on a injecté au malade 40 cc. de sérum antiméningococcique et il a ingéré 12 gr. de sulfamide.

D'après la lecture de la feuille de température, la maladie fut complètement jugulée en cinq jours de traitement, car à la date du 18 mai le sujet entre en convalescence. On voit dans cette observation la rapidité d'action de la médication associée : sérum-sulfamide.

OBSERVATION VIII
[due à l'obligeance du Docteur DUFFAU]

Le nommé Taïbi ben H..., du n^me R.T., entre à l'Hôpital Baudens (Oran) le 29 octobre 1939 au soir. Sa température est à 39°. A l'examen, on trouve de la raideur de la nuque, un signe de Kernig. La langue est saburrale. Le malade présente une céphalée vive. Devant ces signes, on soupçonne une atteinte méningée que vient confirmer la ponction lombaire.

En effet, cette dernière, pratiquée le lendemain matin 30 octobre, ramène un liquide trouble à aspect d'eau sale. L'examen bactériologique de ce liquide révèle la présence du méningocoque. L'examen chimique donne les renseignements suivants :

Albumine	2 gr. ‰
Sucre	0 gr. ‰

Ce jour-là, la température est tombée et est restée à 38° - 38° 2. Le diagnostic de méningite cérébro-spinale à méningocoques peut être affirmé. Au point de vue thérapeutique, on donne :

3 gr. de Dagénan par voie buccale, soit 6 comprimés à 0,50 gr. et cette médication sera continuée au même taux et par la même voie pendant six jours consécutifs du 30 octobre au 4 novembre inclus ;

100 cc. de sérum antiméningococcique dont 80 cc. en injection intra-musculaire et 20 cc. en injection intra-rachidienne ;

et enfin 10 cc. d'huile camphrée.

Cette thérapeutique camphrée sera contiuée quotidien-

nement au même taux pendant quatorze jours, du 30 octobre 1939 au 12 novembre 1939 inclus.

Le 31 octobre, la température reste aux alentours de 37° 6.

Une nouvelle ponction lombaire, pratiquée ce jour-là donne les renseignements suivants aux points de vue chimique et bactériologique :

Albumine	3 gr. %o
Sucre	0,32 gr. %o
Chlorures	7,83 gr. %o

Présence de méningocoques.

La thérapeutique est absolument semblable à celle de la veille.

Le 1er novembre, la température descend toujours. Elle n'est plus qu'à 37°4. Les résultats de la ponction lombaire, ce jour-là, sont les suivants :

Albumine	2,25 gr. %o
Sucre	0,16 gr. %o
Chlorures	9,12 gr. %o

La médication est la même, mais on n'injecte plus que 60 cc. de sérum par voie intra-musculaire, tandis qu'on en injecte 40 cc. par voie intra-rachidienne.

Le 2, la température n'est plus qu'à 37° 2. Une ponction pratiquée ce jour-là, donne les renseignements suivants :

Au point de vue bactériologique, on note encore la présence de quelques rares méningocoques.

L'examen chimique montre que :
l'albumine est à 1,10 gr. %o,
le glucose à 0,56 gr. %o,
les chlorures à 8,42 gr. %o.

La tension artérielle prise ce jour-là donne les chiffres suivants : 7, 5/12.

Au point de vue thérapeutique, on réduit la quantité totale de sérum à 80 cc., dont 30 cc. par voie intra-rachidienne et 50 cc. par voie intra-musculaire.

Le 3, la température atteint 37° pour la première fois, mais malheureusement ne s'y fixera pas, bien que, jusqu'ici, la maladie ait semblé évoluer favorablement.

Ce jour-là encore, la quantité totale de sérum est diminuée, puisque l'on n'en injecte plus que 60 cc. par voie uniquement intra-musculaire.

Le 4, la température réamorçant un crochet thermique, monte à 37° 4. A l'examen, la nuque est toujours raide. On fait encore 60 cc. de sérum antiméningococcique, dont 40 cc. par voie intra-musculaire ef 20 cc. par voie intra-rachidienne.

Le 5, la température continue à monter de 37° 7 le matin à 37° 9 le soir.

On augmente la dose totale quotidienne de sérum et l'on en fait 80 cc. dans la journée par voie uniquement intra-musculaire. Ce jour-là et le jour suivant, on ne donnera que 1 gr. de Dagénan par voie buccale, soit 2 comprimés à 0,50 gr.

Le 6, la température tombée à 37° 5 le matin, remonte le soir à 37° 8. Une ponction lombaire faite ce jour-là donne les renseignements bactériologiques et chimiques suivants :

Présence de très rares méningocoques.

Albumine	2 gr. ‰
Sucre	0,25 gr. ‰
Chlorures	8,77 gr. ‰

On injecte ce jour-là 60 cc. de sérum, dont 40 cc. par voie intra-musculaire et 20 cc. par voie intra-rachidienne.

Le 7, la température reste toute la journée stationnaire à 37° 7.

On injecte 60 cc. de sérum par voie uniquement intra-musculaire.

Mais on augmente légèrement la dose de Dagénan en donnant par voie buccale 1,50 gr., soit 3 comprimés à 0,50 gramme.

Le jour suivant, la posologie et la voie seront identiques.

Le 8, la température varie du matin au soir de 37° à 37°4.

Une ponction lombaire est faite ce jour-là. L'examen du liquide céphalo-rachidien décèle encore la présence de quelques méningocoques.

On n'injecte plus que 40 cc. de sérum dont 10 cc. par voie intra-rachidienne.

Le 9, la température remonte du matin au soir de 37° 1 à 37° 7.

C'est le début d'un nouveau crochet fébrile qui persistera trois jours.

Ce jour-là, on injecte 90 cc. de sérum dont 30 cc. par voie intra-rachidienne et 60 cc. par voie intra-musculaire. On augmente également la dose quotidienne de Dagénan à 2 gr., soit 4 comprimés par voie buccale. Le même taux et la même voie seront maintenus pendant trois jours.

Le 10, la température se stabilise à 37° 7.

On injecte 60 cc. de sérum dont 30 cc. par voie intra-rachidienne.

Le 11, la température atteint son maximum avec 38° 3 dans la soirée.

On injecte pour la dernière fois 60 cc. de sérum, dont 40 cc. par voie intra-rachidienne. Ce jour-là, en effet, on arrête définitivement le traitement mixte : sérum-Dagénan.

Le 12, la température tombe du matin au soir de 37° 9 à 37° 3. Il n'y a rien de particulier à signaler, par ailleurs, sinon que le malade paraît avoir surmonté son état et évoluer vers la guérison.

Le 13, une ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien stérile. La température reste à 36° 9.

Au point de vue thérapeutique, on ne fait plus qu'une injection ce jour-là et le jour suivant, de 5 cc. d'huile camphrée.

Le 14 et le 15, on ne signale rien de particulier.

Le 16, on fait une ponction lombaire qui ramènera un liquide stérile. Le malade étant asthénique, on commence une cure journalière de 0,20 gr. de cacodylate, cure qui durera cinq jours du 16 au 20 novembre 1939.

Le 18, on fait pour la dernière fois une ponction lombaire qui ramène à nouveau un liquide stérile. A titre de précaution, on injecte un vaccin antiméningococcique. Et le 20 novembre 1939, le malade définitivement guéri quitte l'hôpital.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint d'une méningite cérébro-spinale traitée par l'association : sérum-Dagénan et guérie en vingt-trois jours. Au total, le malade a absorbé :

950 cc. de sérum antiméningococcique dont 260 cc. par voie intra-rachidienne et 690 cc. par voie intra-musculaire ;

et 29 gr. de Dagénan par voie buccale.

D'après ces chiffres, on peut voir que le sérum a été utilisé à doses massives, alors que le Dagénan fut employé modérément. Pourtant, malgré cette association thérapeutique, le malade qui s'était considérablement amélioré pendant les premiers jours a présenté, du sixième au treizième jour, une recrudescence de température avec maintien de la raideur de la nuque. Puis, à partir du treizième jour, les symptômes se sont amendés et le malade a évolué vers la guérison. Mais, dans cette observation, il serait difficile d'évaluer le rôle qui revient au sérum et celui qui revient au Dagénan.

OBSERVATION IX

[due à l'obligeance du Docteur DUFFAU]

Le nommé Abdelkader Sah..., n^me^ Base Aérienne, entre à l'Hôpital Baudens (Oran) le 2 mars 1940 avec une température de 37° 9. D'après ses dires, il serait au deuxième jour de sa maladie. Il présente de la céphalée, de la raideur de la nuque, un signe de Kernig.

Le lendemain 3 mars, les signes cliniques persistent. La température, tombée à 37°1 le matin, remonte le soir à 38°6. On pratique une ponction dont voici les résultats :

Albumine	0,85 gr. ‰
Sucre	?

Présence de méningocoques.

Un examen d'urines donne les résultats suivants :

Albumine	Traces indosables
Sucre	0
Pigments et sels biliaires	0

Ce jour-là, on donne par la bouche 3 gr. de Dagénan (soit 6 comprimés de 0,50 gr.). Le même taux et la même voie seront conservés pendant trois jours, du 3 mars au 5 mars inclus.

Le 4, la température du matin au soir va de 37° à 38°.

La ponction lombaire montre encore la présence des méningocoques. Dans les urines, on trouve de l'urobiline à l'état de traces.

On ajoute au Dagénan :

l'injection de 50 cc. de sérum antiméningococcique par voie intra-rachidienne ;

l'injection de 10 cc. d'huile camphrée. Cette dernière sera continuée au même taux jusqu'au 7 mars inclus.

Le 5 mars, la température reste aux alentours de 37° - 37° 5. On fait en plus, ce jour-là, une injection intra-musculaire de 20 cc. de sérum.

Le 6 mars, l'état s'améliore progressivement. Aussi on ne fait plus prendre que :

2 gr. de Dagénan par voie buccale, soit 4 comprimés à 0,50 gr. pour la dernière fois,

et 40 cc. de sérum seulement par voie intra-musculaire.

Le 7 mars, on note un léger crochet thermique à 38° le soir, mais il ne durera pas. L'examen du liquide céphalo-rachidien, ce jour-là, donne les renseignements suivants :

Albumine : 0,85 gr. ‰ ;

Présence de glucose en quantité abondante ;

Présence de rares méningocoques et de grands mononucléaires.

On fait, pour la dernière fois, ce même jour, l'injection de 40 cc. de sérum antiméningococcique dont 10 cc. par voie intra-rachidienne et 30 cc. par voie intra-musculaire.

Le 8, la température revient définitivement à la normale et l'on cesse toute thérapeutique.

Le malade guéri ne quitte l'hôpital que le 23 mars 1940.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques et soigné au troisième jour de sa maladie par l'association thérapeutique : sérum-Dagénan. Au total, le malade a reçu en quatre jours :

11 gr. de Dagénan par voie buccale,

200 cc. de sérum antiméningococcique dont 110 cc. par voie intra-rachidienne et 90 cc. par voie intra-musculaire.

Grâce à cette médication associée, on a vu au cinquième jour de la maladie la température revenir définitivement à la normale, la disparition progressive des symptômes cardinaux et la guérison. Devant les faibles doses de sérum et de Dagénan administrées, devant également le peu d'ampleur de la courbe thermique, on est en droit de conclure à la bénignité relative du germe.

OBSERVATION X
[due à l'obligeance du Docteur DUFFAU]

Le nommé Mohamed M..., n^me^ Bataillon de l'Air, entre le 27 mai 1940 au soir à l'Hôpital Baudens (Oran). A son entrée, la température est à 38° et le malade est dans un coma absolu. Il présente de l'opisthotonos et des convulsions fréquentes au moindre bruit et au moindre toucher. A l'examen, on trouve du strabisme, de l'inégalité pupillaire, de l'asymétrie faciale. Devant ces signes nerveux excessivement graves, on pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide trouble, purulent, très épais, sortant très difficilement par l'aiguille.

Le lendemain 28 mai, la température monte du matin au soir de 38° 5 à 39° 4. Les signes cliniques sont toujours aussi graves. On a, ce jour-là, les résultats de la ponction de la veille. Le liquide céphalo-rachidien, au point de vue chimique, contient :

Albumine	2,20 gr. ‰
Sucre	0

au point de vue cytobactériologique :

Polynucléose,

Présence de méningocoques.

On fait, ce jour-là :

l'injection de 50 cc. de sérum antiméningococcique par voie intra-rachidienne et cette thérapeutique sera continuée quatre jours de suite du 28 au 31 mai ;

l'injection de 10 cc. d'huile camphrée, qui sera continuée quotidiennement jusqu'au 5 juin inclus.

On y ajoute la prise par voie buccale de 4 gr. de Dagénan, soit 8 comprimés à 0,50 gr.

Le 29, après ce traitement d'attaque, la température tombe à 37° 9, mais le malade est toujours dans le coma. Le Dagénan est donné sous la forme suivante :

3 gr., soit 6 comprimés à 0,50 gr. par voie buccale.

Ce taux et cette voie seront maintenus pendant trois jours du 29 au 31 mai inclus. On y ajoute pour le 29 et le 30 mai l'injection quotidienne de 3 cc. de Soludagénan.

Pourtant, le soir du 29, la température remonte à 38° 2.

Le 30, le coma persiste toujours. La température reste à 38° 5. L'examen des urines donne les résultats suivants :

Sucre 0

Pigments et sels biliaires ..... traces

Le 31, le coma a bien disparu, mais la température est à 39°.

Le 1er juin, la température redescend un peu à 38° 7.

Les signes cliniques semblent diminuer. On supprime le sérum qui s'est révélé non seulement inefficace, mais a pu paraître gênant, puisque sa cessation a coïncidé avec une chute progressive de la température.

On ne donne plus à partir de ce jour que 2 gr. de Dagénan par voie buccale (soit 4 comprimés à 0,50 gr.) et cela pendant six jours du 1er juin au 6 inclus.

Le 2, la température continue à redescendre peu à peu à 38° 2.

Le 3, elle est à 38°. On ajoute à la thérapeutique déjà suivie l'injection de 3 cc. de Soludagénan.

Le 4, un nouveau crochet thermique s'amorce de 37° 8 à 38° 2. Un dosage d'urée sanguine donne le chiffre de 0,75 gr. %o.

Le 5 au matin, pointe thermique à 38° 5 qui tombera le soir à 37° 9.

Le 6, la température est à 37° et ne remontera plus. On diminue ce jour-là l'huile camphrée à 5 cc. quotidiennement et ce taux sera continué pendant trois jours du 6 au 8 inclus.

Le 7 et le 8, on diminue la dose du Dagénan par voie buccale à 1 gr. Le même jour, à l'examen, le liquide céphalo-rachidien est définitivement stérile.

Le 9, on cesse toute médication.

Et le malade guéri quitte l'hôpital le 19 juin 1940.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques excessivement grave, dont le pronostic paraissait fatal, puisque le sujet resta trois jours dans le coma. On institua immédiatement un traitement mixte : sérum-Dagénan et le malade reçut de cette façon :

200 cc. de sérum antiméningococcique par voie intra-rachidienne,

27 gr. de Dagénan par voie buccale,

et 9 cc. de Soludagénan.

D'après la courbe de température, on peut constater que chez ce malade le sérum a été inefficace, il a même semblé gêner l'action du Dagénan, puisque dès sa cessation, le petit crochet thermique qui persistait a disparu.

Au point de vue clinique pur, l'évolution du syndrome infectieux semble être dissociée de celle du syndrome nerveux. En effet, si les signes infectieux comme la température disparaissent assez vite, les signes purement nerveux font montre de plus de ténacité. Et ce n'est qu'avec un décalage de plusieurs jours que l'on voit disparaître successivement le strabisme et l'inégalité pupillaire. Puis le regard redevient normal. Le sujet ne parle qu'au dixième jour de sa maladie. Peu à peu tous les symptômes morbides disparaissent et le malade guérit sans séquelles.

Il semble donc que le mérite de cette guérison revienne pour une grande part au Dagénan.

OBSERVATION XI

[due à l'obligeance du Docteur DUFFAU]

Le nommé Kaddour D..., n^me^ Dépôt, entre à l'Hôpital Baudens (Oran) le 28 mai 1940 au soir. Il serait au troisième jour de sa maladie. La température est à 40°. Il présente de la céphalée, des vomissements, un signe de Kernig, une attitude en opisthotonos. Devant ces signes, une ponction lombaire est pratiquée qui ramène un liquide trouble. A l'examen de ce liquide céphalo-rachidien, on trouve de la polynucléose et la présence de méningocoques.

Ce jour-là, au point de vue thérapeutique, on fait ingérer 5 gr. de Dagénan par voie buccale (soit 10 comprimés à 0,50 gr. dissous dans un litre d'eau de Vichy),

une injection de 50 cc. de sérum antiméningococcique intra-rachidien,

une injection de 5 cc. d'huile camphrée.

Le 29, la température au matin est tombée à 37° 7. Le soir, elle remontera encore à 38° 3.

Au point de vue thérapeutique, on fait toujours le même taux de Dagénan que la veille :

10 cc. d'huile camphrée qui sera continuée pendant trois jours du 29 au 31 inclus,

40 cc. de sérum par voie intra-rachidienne. Cette dernière thérapeutique sera encore continuée au même taux le lendemain, puis cessée définitivement.

Le 30, un dosage d'albumine dans les urines donne le chiffre de 0,10 gr. La température descend à 38°.

On baisse le taux du Dagénan buccal à 4 gr.

Le 31, la température tombe à 37° et ne remontera plus. On fait encore prendre 3 gr. de Dagénan par voie buccale.

Le 1er et le 2 juin, on fait prendre quotidiennement 5 cc. d'huile camphrée et 1 gr. de Dagénan.

Puis on cesse toute médication.

Un dosage d'albumine dans les urines le 15 juin se révèle négatif.

Le malade quitte l'hôpital le 15 juin 1940.

En résumé, c'est un malade atteint d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques soignée au troisième jour de son évolution. La chute thermique a été obtenue au troisième jour de traitement. Au quatrième jour, on a pu observer la disparition de tous les symptômes aigus. Par la suite, l'évolution se fit rapidement vers la guérison.

Chez ce malade, le Dagénan fut donné à très hautes doses d'emblée (5 gr.), alors que le sérum fut rapidement supprimé au troisième jour. Il semble donc que le mérite de cette guérison revienne surtout au Dagénan, car il est rare de voir le sérum amener des chutes thermiques de 3° en moins de six heures.

Avantages et Inconvénients du traitement Sulfamide.

Chapitre VI

Avantages et Inconvénients du traitement Sulfamide

Nous avons vu, dans les chapitres précédents, la merveilleuse efficacité de la sulfamide dans le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques. Nous allons maintenant analyser la somme d'avantages et d'inconvénients que présente cette médication : les deux sulfamidés types 1162-F et 693 et évaluer leur valeur respective à ces deux points de vue en passant en revue quelques-uns des différents exemples cités au cours de ces pages.

On peut diviser les inconvénients que peut présenter le traitement par les sulfamidés en incidents immédiats (12 à 36 heures) et en accidents précoces (de 2 à 15 jours).

Parmi les incidents immédiats, on comprend : l'apparition d'érythèmes, de fièvre, du larmoiement, de céphalée et de diarrhée.

Inconvénients du 1162 F :

Parmi les accidents précoces, l'inconvénient le plus commun que présente l'emploi du 1162-F est l'apparition au bout du deuxième ou troisième jour d'un traitement massif ou prolongé, de cyanose presque constante.

A. Germain, G. Gautron et P. Morand ont fait des recherches sur la pathogénie de la cyanose; leur conclusion confirme l'hypothèse de Milian, que « la cyanose est due à une vaso-dilatation paralytique des capillaires veineux et non à la méthémoglobinémie résultant d'une action directe de la sulfamide sur l'hémoglobine. La stase veineuse provoquée par cette vaso-dilatation pourrait produire la cyanose par simple désoxygénation exagérée de l'oxyhémoglobine et formation d'un excès d'hémoglobine réduite ; la méthémoglobinémie, provenant de la réduction plus poussée de l'hémoglobine, serait un phénomène concomittant, un témoin de la cyanose, mais n'en serait pas la cause. » Ils basent leurs conclusions sur la disparition rapide de la cyanose après la prise de 2 mgr. d'adrénaline *per os*. Pourtant, la contre-épreuve adrénalinique paraît moins nette deux jours plus tard.

Les incidents de sulfo-hémoglobinémie n'interviendraient réellement que si le malade absorbait conjointement certains médicaments soufrés comme les sulfates.

Perin et Guérault ont rapporté deux observations de sulfamido-résistance secondaire à l'ingestion répétée de dérivés sulfamidés à petites doses. Ils insistent sur le danger des petites doses répétées prises à titre préventif ou à titre thérapeutique, qui risquent de créer des sulfamido-résistances tardives préjudiciables à l'activité du produit.

Accidents graves

Weill-Hallé cite le cas d'une malade ayant ingéré quelques comprimés d'un dérivé voisin de la para - amino - phényl - sulfamide qui, ayant cessé ce traitement depuis une semaine, en reprit un nouveau comprimé. Il se produisit au bout de quelques heures des accidents analogues aux crises nitritoïdes avec céphalées, torpeur, élévation thermique, secousses musculaires. Sous l'influence de l'adrénaline et en quelque trente-six heures, le calme se rétablit. Il s'agissait, en fait, d'une malade éprouvée par une affection ancienne et à accès fébriles périodiques, d'origine sans doute hépatique.

L'auteur conclut à la nécessité de se défier de la sensibilité cutanée des sujets et de vérifier la qualité de leurs émonctoires.

De son côté, Armand-Delille, chez un enfant de 4 ans pesant 12 kilos, observe une intoxication provoquée par des doses de sulfamide quotidiennes trop élevées (3 et 4 gr.) et guérie par simple diminution de ces doses. Il conclut que si, chez un enfant, la chimiothérapie nécessite une intervention énergique, une certaine prudence est de mise.

Marquezy et ses collaborateurs, à la suite d'un traitement sulfamidé chez deux malades, peuvent observer une anémie hyperchromique allant chez l'un d'eux jusqu'à 2.250.000 globules rouges avec 85 % d'hémoglobine; cette anémie s'est réparée très vite, dès l'arrêt du traitement.

Un cas d'agranulocytose aurait été signalé par YUNG, mais le fait n'a pas reçu confirmation.

Un autre accident lié à la sulfamide a été constaté pour la première fois par JANET en 1937. Il observa sur un malade traité par la sulfamide (4 gr. de 1162-F) l'apparition de douleurs et de crampes dans les membres supérieurs. En 1938, les auteurs allemands H. HÜLLSTRUNG et KRAUSE établirent expérimentalement la réalité de cette complication nerveuse. Après une dose totale de 24 gr. 50 d'Uliron et trois semaines après la cessation de cette thérapeutique, ils notent chez un de leurs malades, l'apparition d'une faiblesse notable des deux membres inférieurs, de la difficulté de la marche. Cette polynévrite est consécutive à l'emploi thérapeutique de préparations sulfamidiques. C'est une complication survenant de la part du système nerveux, qui souffre ou bien directement ou par voie indirecte, quand le régime métabolique général a été plus ou moins touché par la drogue.

SCHACHTER a résumé ainsi les caractères les plus habituels des polynévrites sulfamidiques. « Cette complication nerveuse ne s'observe que si la dose de 12 à 15 gr. de sulfamide a été dépassée; elle s'installe tardivement douze à quatorze jours après la fin du traitement. Elle se révèle par des sensations paresthésiques qui disparaissent vite, et se confirme bientôt par des troubles moteurs localisés aux extrémités distales des membres inférieurs. Le steppage est fréquent et les réflexes achilléens sont abolis alors que les rotuliens sont conservés. A la période d'état, il n'existe habituellement aucun trouble de la sensi-

bilité subjective ou objective. Il s'agit donc d'une polynévrite uniquement motrice et d'une polynévrite atténuée, puisqu'on note presque toujours l'absence d'amyotrophies et de réactions de dégénérescence. Le pronostic est favorable, car la maladie évolue toujours vers la guérison; mais la *restitutio ad integrum* peut se faire attendre plusieurs mois, parfois plus d'une année. Le traitement ne diffère en rien de celui des autres polynévrites : strychnine, massages, électrothérapie. La vitamine B en injections sous-cutanées semble hâter la guérison. »

Enfin, CELICE signale la rechute thermique non infectieuse comme un accident du neuvième jour de la chimiothérapie; elle se traduit par un abaissement ou une inversion du quotient sulfamidurique qui tombe à 0,8 ou à 0,4 chez les éthyliques au foie gros et insuffisant ; cet accident rétrocède rapidement après cessation des sulfamides et application d'une opothérapie hépatique massive associée à l'ensemble glucose-insuline. Et CELICE fait cette remarque que les obèses et les petits hépatiques éliminent les sulfamides combinés en excès comme les déshydratés et il cite à l'appui de cette thèse : « Si après les premiers jours de traitement d'un méningitique bien hydraté, le taux des sulfamides combinés tend à augmenter par rapport à la quantité des sulfamides libres, on se trouve en présence d'une réaction organique de défense qui va se traduire cliniquement par une légère hépatalgie. Nous attachons *à la baisse et à l'inversion du quotient sulfamidurique la valeur d'un aura* susceptible de faire prévoir l'accident du neuvième jour. »

Pour cet auteur, l'anorexie, la cyanose et une légère anémie hémolytique sont presque constantes (93 à 90 % sur 20 cas) ; les autres complications n'apparaissent que dans les proportions suivantes :

Ictère	0,6 %
Anémies graves	2,5 %
Agranulocytose	0,3 %

Il considère comme prudent d'examiner de temps en temps la formule sanguine.

Inconvénients du Dagénan.

Les doses élevées de 693 par voie buccale détermineraient des vomissements. Il serait donc avantageux d'associer le 693 et le 1162-F. En revanche, par voie intra-musculaire, le Soludagénan a toujours été bien supporté à hautes doses (forme comateuse).

Boudet, Broca, Fabre signalent, dans leur statistique de 13 cas, des guérisons totales et sans séquelles, sauf chez une jeune fille de 16 ans dont l'état très grave au quatrième jour nécessita une injection intra-rachidienne de Soludagénan qui guérit la méningite, mais amena l'apparition d'une paralysie complète du membre inférieur gauche. Au dernier examen, il persistait une paralysie de presque toutes les branches du sciatique poplité externe.

Chez une enfant de 10 ans, ces mêmes auteurs, signalant la guérison d'une méningite, observent le dix-septième jour une éruption rappelant le strophu-

lus, qui desquame et disparaît sans laisser de traces; ils se demandent si cette éruption a un rapport de cause à effet avec les sulfamides. A part ces deux accidents, ils ne reprochent rien au 693, sauf de provoquer une cyanose légère.

Accidents graves

Enfin, Tzanck, Arnous et Paillas rapportent un cas d'agranulocytose mortel après administration de α (para-amino-benzène-sulfamido) pyridine (693) à doses modérées. Ils concluent, d'après cette observation, qu'il faut toujours compter avec les réactions propres à l'homme et surtout à l'homme malade.

Enfin, A. Germain et P. Picard signalent une méningite nécrotique subaiguë consécutive à l'injection intra-rachidienne de Soludagénan en solution sodique à 33 % dans un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques.

On sait, en effet, que cette dernière préparation injectée par voie intra-rachidienne a pu provoquer des paralysies flasques des deux membres inférieurs, paralysies souvent passagères et quelquefois durables et des myélites toujours graves. On attribue cette agressivité du Soludagénan pour la substance nerveuse à la forte concentration de sa solution à 33 pour 100 et l'alcalinité de son sel sodique.

Avantages de la Médication Sulfamidée.

Armand-Delille insiste particulièrement sur la rapidité de stérilisation du liquide céphalo-rachidien et sur la qualité des guérisons obtenues. En règle générale, il n'existe aucune séquelle par la suite.

Dans le cas de méningite cloisonnée, la supériorité de la sulfamide sur le sérum est nette, puisque le médicament absorbé par les voies digestives pénétrant dans le liquide céphalo-rachidien à une assez forte concentration, permet de réaliser un traitement actif sans risquer de traumatiser la substance cérébrale par la répétition des ponctions ventriculaires ; d'autre part, en cas d'injection intra-rachidienne, le 1162-F en solution à 0,8 % présente une nette supériorité thérapeutique et une innocuité presque absolus par rapport à la solution à 33 % du Dagénan.

D'autre part, la sulfamide, au point de vue thérapeutique, présente entre autres avantages sur le sérum de ne pas nécessiter une indentification exacte du méningocoque en cause ni même du germe, puisque l'on connaît les heureux résultats obtenus dans les méningites streptococciques et pneumococciques. Or, on sait que dans la médication sérothérapique, cette identification, toujours difficile loin des grands centres spécialisés, ce qui tout de même constitue la grosse majorité des cas, est obligatoire aux fins de substituer à une sérothérapie polyvalente une sérothérapie spécifique.

Comparaison des inconvénients du 1162-F et du 693.

Enfin F. Rathery, R. Bolzinger et Ph. Decourt dans leur statistique de 61 cas de méningite cérébro-spinale où ils employèrent simultanément le 693 et le 1162-F et le sérum même dans quelques cas, ne signalent ni leucopénie ni granulopénie, ni troubles de la crase sanguine, ni albuminurie importante; ils ont constaté qu'une anémie légère, sans gravité, est toujours de règle; ils ont également pu observer un ictère dissocié qui allait de pair avec une urobilinurie massive.

Ils ont pu comparer les inconvénients du 1162-F et du Dagénan et leurs conclusions que voici sont tout à l'avantage de ce dernier :

Le 1162-F détermine au deuxième ou au troisième jour de son administration :

Une coloration bleue des téguments due à la cyanose ;

Un état fébrile sans rapport avec la méningite.

Avec le 693, rien de tel ne se produit.

Chez les éthyliques prédisposés, le 1162-F détermine au deuxième ou troisième jour une crise d'excitation psychomotrice ayant nécessité dans deux cas l'usage de la camisole de force.

Avec le 693, ils n'ont observé aucun de ces accidents.

Enfin, ils ont constaté que le 1162-F imprègne électivement les noyaux gris centraux, alors que le 693 n'a pas une affinité spéciale pour un quelconque des tissus.

Les complications précoces ou tardives de la méningite elle-même ont été peu nombreuses; dans un seul cas, ils ont constaté quatre rechutes consécutives; les premières ont été jugulées par la chimiothérapie, les suivantes par la chimiothérapie et l'immuno-transfusion.

En dehors de ces cas graves, ils n'ont observé que des complications bénignes : un seul cas de neuro-labyrinthite à prédominance droite survenue au treizième jour et deux kératoconjonctivites.

Par la thérapeutique sulfamidée, la mortalité a été de 5 % au lieu de 40 % auparavant par la sérothérapie. Pourtant, en général, 1 malade sur 3 a eu un processus morbide très grave. Malgré cela, la guérison a été médicalement et biologiquement contrôlée.

De tous ces faits, nous pouvons en retirer les conclusions suivantes relatives aux avantages de la médication sulfamidée :

Polyvalence thérapeutique presque totale ;

Grande efficacité thérapeutique ;

Variété et simplicité des voies d'administration;

Inconvénients légers, en grande majorité, largement compensés par la valeur thérapeutique.

Traitement et Posologie.

Chapitre VII

Traitement et Posologie

Nous allons maintenant, après avoir étudié ces différents faits, chercher à établir la meilleure marche à suivre pour conduire le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques et adapter une posologie d'efficacité suffisante aux différents âges.

Choix des Voies d'administration.

Nous rechercherons avant tout la simplicité dans l'administration et la voie la moins douloureuse pour le malade, à savoir : la voie buccale.

Nous adjoindrons la prise de CO^3NaH à celle des comprimés de sulfamides pour deux raisons majeures : éviter l'acidose toujours possible,

et parce que, d'après les observations de P. Durel, B.-W. Halpern, P. Dubost et M^lle^ L. Allinne, le bicarbonate de soude semble augmenter sensiblement la diffusion de la sulfamide dans l'organisme. Nous éviterons particulièrement, pendant ce traitement sulfamidé, de prescrire aux malades des médicaments soufrés (sulfates) ou des antipyrétiques comme l'antipyrine par crainte de provoquer une sulfhémoglobinémie toujours préjudiciable. Ce n'est

qu'en cas de vomissements nombreux et abondants que nous substituerons à la voie buccale la voie sous-cutanée ou intramusculaire, car ces voies au point de vue rapidité de diffusion des médicaments dans l'organisme ne présentent aucun avantage sérieux sur la voie buccale, mais sont d'une plus grande précision sur les doses absorbées et sont plus ou moins douloureuses. Nous donnerons la préférence en général pour les injections sous-cutanées ou intra-musculaires à la solution à 33 % du corps 693 comme étant plus concentrée et donnant la même quantité de médicament sous un moindre volume que la solution à 0,8 % du 1162-F.

Si cette dernière, en effet, présente l'avantage indirect de bien réhydrater les malades très déshydratés, elle a l'inconvénient majeur de nécessiter l'injection de grandes quantités de liquide pour de faibles quantité de médicament.

La voie rectale, bien qu'assez pratique, puisqu'elle permet de remplacer la voie buccale en cas de vomissements, ne peut être employée que dans des cas légers à cause de sa lenteur de pénétration et parce qu'elle exige des quantités beaucoup plus notables de médicament. En cas d'emploi de cette voie, nous donnerons toujours la préférence contre le suppositoire, d'absorption toujours très lente et peu efficace, au lavement sulfamidé sous forme de poudre de sulfamide en solution gommeuse.

Enfin, dans le cas de méningite très grave avec méningococcémie, il sera nécessaire de faire des insufflations de poudre de sulfamide par voie nasale

pour atteindre le germe microbien dans son gîte le plus habituel.

La voie intra-rachidienne dans le traitement sulfamidé ne sera utilisée que lorsque les manifestations cliniques de la méningite étant tellement graves, il est de nécessité absolue d'obtenir presque immédiatement une concentration suffisante en sulfamide, résultat que seule la voie intra-rachidienne permet d'atteindre, tout au moins dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais il ne faut pas oublier que cette voie d'administration est toujours dangereuse et qu'il ne faut l'employer qu'en cas de nécessité absolue et le plus rarement possible.

Rythme d'administration.

Nous savons que la rapide diffusibilité de la sulfamide dans l'organisme, si elle représente un gros avantage à l'absorption, devient un inconvénient à l'élimination qui est rapide. Nous serons donc amenés à donner le médicament par doses fractionnées parfaitement réparties dans le nycthémère en cherchant à obtenir la concentration maxima de sulfamide dans les humeurs. Comme cette concentration a lieu vers la quatrième heure, les doses fractionnées seront administrées selon ce laps de temps, toutes les quatre heures.

Préceptes de base de la Thérapeutique.

Dans les cas de méningites aiguës très graves ou graves, il faudra obéir au même précepte que celui de la sérothérapie antidyphtérique : « Frapper vite, fort, brièvement, mais suffisamment. » On donnera donc des doses quotidiennes fractionnées mais massives d'emblée pour atteindre le plus rapidement et le plus précocement possible une concentration sulfamidée suffisante dans les humeurs de l'organisme; puis, dès que les signes cliniques se seront suffisamment atténués et pour éviter une intoxication par la sulfamide, il faudra diminuer graduellement les doses quotidiennes du médicament. Une fois la guérison cliniquement et bactériologiquement constatée, il sera prudent de maintenir un traitement sulfamidé minime pendant quelques jours pour renforcer la sécurité du résultat acquis et assurer l'avenir.

Ressources thérapeutiques.

Si enfin le dérivé sulfamidé se montrait défaillant dans certaines méningites, il sera bon de le remplacer par un autre dérivé sulfamidé. Cette simple substitution de dérivés peut assurer d'excellents résultats comme l'ont montré F. Rathery, R. Bolzinger et Ph. Decourt. Quelquefois même on sera amené à employer simultanément par des voies différentes deux dérivés sulfamidés différents.

Indications limitées de la Sérothérapie.

Enfin il faut reconnaître à l'avantage du sérum que, dans certains cas excessivement graves, les auteurs

précédents se sont bien trouvés d'ajouter à l'association de deux dérivés sulfamidés différents l'emploi du sérum antiméningococcique monovalent correspondant. Mais ils ne préconisent l'emploi de ce dernier que dans les cas de méningites cérébro-spinales à méningocoques où le méningocoque en cause est devenu sulfamido-résistant.

Indications des autres Thérapeutiques.

Mais si, par extraordinaire, ces différents moyens se montraient impuissants, on pourrait alors employer le jaune d'acridine en solutions étendues (1/20.000e à 1/10.000e) par voie intra-rachidienne ou intra-veineuse. Cette méthode a pu quelquefois redresser des situations très compromises.

Enfin, au cours de certaines méningites à méningocoques à évolution longue, dans les formes subaiguës traînantes, la vaccinothérapie est un appoint d'importance, mais la protéïnothérapie surtout en tant que médication de choc a pu parfaire des guérisons qui s'éternisaient.

Thérapeutique générale.

Il est bien entendu, dans ces différents traitements, qu'une médication générale assurant le fonctionnement des émonctoires et le soutien du cœur est de rigueur.

Importance thérapeutique de la Concentration de Sulfamide dans le Liquide céphalo-rachidien.

D'une part, nous savons que les recherches de Marshall, E.-K. Emerson et W.-C. Cutting ont montré que, chez l'homme, après administration quotidienne de sulfamide en plusieurs doses, il s'établit un équilibre entre la consommation et l'excrétion, de sorte qu'environ 100 % du produit peuvent être retrouvés dans les urines. Il faudrait environ deux ou trois jours pour que cet équilibre se produise et le même temps pour débarrasser l'organisme de ce médicament. Dans les cas d'insuffisance rénale, l'élimination de la sulfamide, plus lente, doit inciter à être prudent.

Nous savons, d'autre part, que la guérison des méningites cérébro-spinales à méningocoques est possible en employant le 1162-F à partir d'une concentration minima de 4 mgr de 1162-F pour 100 cc. de liquide céphalo-rachidien, mais, dans certains cas graves, on a pu arriver à des concentrations de 10 et même 15 mgr. Le maximum qui peut être obtenu sans inconvénients trop risqués semble être de 20 milligrammes pour 100 cc. de liquide céphalo-rachidien.

Avec le 693, le même résultat peut être obtenu avec une concentration minima de 3 mgr. par 100 cc. de liquide céphalo-rachidien. Mais, dans les cas très graves, on peut atteindre sans trop de risques 10 à 11 mgr. et même 20 mgr. pour 100 cc. de liquide cé-

phalo-rachidien. En pratique, c'est une affaire de recherche personnelle et ce n'est que par tâtonnements que l'on peut trouver la posologie suffisante, car tout dépend de la variation du seuil d'efficacité clinique d'un sujet à l'autre.

Mais, de toute manière, il faut, autant que faire se peut, suivre de très près le degré de concentration de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, le sang et les urines, car cela permet en le comparant à tout instant aux résultats cliniques d'en contrôler et d'en corriger exactement l'efficacité thérapeutique, soit si celle-ci est défaillante en laissant la possibilité d'augmenter les doses ou de changer de voie d'administration en présence de méninges peu perméables, soit de garder un taux thérapeutique suffisant et non toxique, soit en présence de signes d'intoxication de diminuer en conséquence les quantités de médicaments administrées tout en gardant une saturation sulfamidée suffisante. Car le point le plus important à observer est justement de maintenir un taux de sulfamide suffisant dans l'organisme.

Posologie aux différents ages.

Pour assurer cette moyenne de concentration, chez l'enfant à rein très perméable, il ne faut pas craindre pour l'emploi du 1162-F de donner des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 par kilo de poids corporel; chez l'adulte, 0 gr. 10 à 0 gr. 15 suffisent ; mais chez le vieillard, par contre, à rein plus ou moins sclérosé, il faut toujours redouter une accumulation possible

du médicament et un taux de 0 gr. 10 par kilo de poids corporel doit être considéré comme un maximum.

En ce qui concerne le corps 693, ces chiffres doivent être réduits de un tiers.

Partant de ces données, nous pourrons donner en 1162-F des doses quotidiennes moyennes :

de 2 gr. chez le nourrisson ;
de 3 gr. chez les enfants ;
de 6 gr. chez l'adulte.

Le 1162-F est administré par dose de 6 gr. par vingt-quatre heures; cela paraît paradoxal de le donner à des doses supérieures aux azoïques alors qu'il représente la partie constituante active de ceux-ci, mais comme le veulent Gley et Girard, les azoïques agissent peut-être aussi en partie grâce à leurs propriétés tinctoriales ou peut-être ne libèrent-ils la para-amino-phényl-sulfamide que très lentement ?

Avec le Dagénan, nous pourrons assurer la posologie moyenne suivante :

1 gr. chez le nourrisson,
2 gr. chez l'enfant,
4 gr. chez l'adulte.

Mais ces doses peuvent être augmentées pendant les premiers jours de manière à réaliser une imprégnation massive de l'organisme.

Conclusions Générales

Chapitre VIII

Conclusions Générales

Après avoir passé en revue les idées de différents auteurs au sujet de la nouvelle chimiothérapie des méningites cérébro-spinales à méningocoques, nous pouvons conclure :

I. — Que le critère de guérison des méningites cérébro-spinales à méningocoques doit toujours être basé sur l'étude cytologique et chimique du liquide céphalo-rachidien et sur la disparition des germes à l'examen direct et après culture.

II. — De l'action comparative du sérum et des sulfamides :

1° — Que si la sérothérapie a conquis un grand prestige et connu une période magnifique dans le passé, elle a, dans le présent, perdu en peu d'années auprès des cliniciens une grande partie de son crédit à cause des inconvénients et souvent de l'inefficacité dont elle a fait preuve. On ne peut plus la considérer actuellement que comme un moyen thérapeutique secondaire efficace seulement dans les cas de sulfamido-résistance.

Dans nos observations, nous avons employé la plupart du temps et conjointement au Dagénan le

sérum par simple surcroît de précaution pour parer à toute défaillance possible de la sulfamide, mais il nous paraît probable que la suppression du sérum n'aurait absolument rien changé au pronostic et que la sulfamide à elle seule aurait pu assurer également un heureux résultat.

2° — Que les dérivés sulfamidés lui sont supérieurs à tous points de vue dans le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques. En effet, ils se sont montrés extrêmement efficaces *in vitro* et *in vivo* sur toutes les variétés de méningocoques, ce qui déjà permet une grande simplification de la thérapeutique (suppression de l'obligation d'identifier exactement le germe, diminution des ponctions lombaires). D'autre part, leur rapide diffusion dans l'organisme permet une beaucoup plus grande variété de voies d'administration. Il en résulte encore une diminution de la répétition des ponctions lombaires. De plus, leur peu de toxicité ne provoque en grande majorité que des incidents bénins et toujours passagers, alors que la sérothérapie dans la majeure partie des cas grevait la thérapeutique d'accidents anaphylactiques plus ou moins graves (réactions et méningites sériques).

III. — De l'action thérapeutique des sulfamides :

1° — A l'importance du laboratoire comme guide thérapeutique. Le test chimique de la concentration sulfamidée dans les humeurs, en effet, suffit en général, car l'appréciation exacte du taux de cette concentration permet de parer à une défaillance de l'efficacité de cette thérapeutique.

2° — Mais que la guérison ne se résume pas uniquement dans l'étude de la diffusion sulfamidée, car le 1162-F et le 693 différents dans leur formule n'ont sans doute pas un mode d'action identique.

IV. — De l'action comparative des deux types de sulfamides (693 et 1162-F) :

1° — Que les dérivés sulfamidés représentent le médicament de choix dans les méningococcies.

2° — Que bien que d'efficacité voisine, le 693 paraît plus actif que le 1162-F et est moins toxique.

Etant donné les magnifiques résultats obtenus avec les sulfamides et soupçonnant les immenses possibilités qu'a ouvertes la découverte des sulfamides à la chimie synthétique, il est permis d'espérer que des corps de plus en plus actifs et de moins en moins toxiques viendront enrichir l'arsenal thérapeutique.

Bibliographie.

Bibliographie

F.-L. ADAIR, H.-C. HESSELTINE & L.-R. HAC. — *J. Amer. Med. Ass.*, III, 1938, p. 766-770.

ABBAS-AMER. — Communication faite le 5 mai 1938 à la *Société de Médecine et d'Hygiène tropicale d'Egypte.*

P.F. ARMAND-DELILLE, C. LESTOCQUOY, R. TIFFENEAU, E. WOLINETZ et J.-J. MEYER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 53, 1937, p. 1.246-1.250.

M. BERNHEIM. — *Lyon Médical*, 163, 1939, p. 308-310.

L. BETHOUX, E. GOURDON, & J. ROCHEDIX. — *Ann. Méd.-Chir.*, 2, 1937, p. 206-210.

BOUDET, R. BROCA & M^lle^ FABRE. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 310.

S.-E. BRANHAM & S.-M. ROSENTHAL. — *Publ. Health Rep.*, 52, 1937, p. 685-695.

G.-A.-H. BUTTLE, W.-H. GRAY, & D. STEPHENSON. — *Lancet*, 1, 1936, p. 1.286-1.290.

J. CELICE. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 204-209.

J. CELICE, LABOUGLE & ISIDOR. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 217-219.

J. CELICE, A. REMILLY, & M^lle VELOPPE. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 200-204.

J. DECOURT, R. MARTIN, HERAULT & PANTHIER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 55, 1939, p 339-343.

S.-B. DIMSON. — *Lancet*, 2, 1938, p. 424-426.

G. DISCOMBE. — *Lancet*, 1, 1937, p. 626-627.

R. DUJARRIC DE LA RIVIERE, Er. ROUX, & J. CHEVE. — *Bull. Acad. Méd. Paris*, 122, 1939, p. 159-163.

P. DUREL, B.-N. HALPERN, P. DUBOST, & M^lle M. ALLINNE.— *Presse Méd.*, 47, 1939, p. 920-924.

A. ELDAHL. — *Lancet*, 1, 1938, p. 712-715.

H. ESBACH. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 52, 1936, p. 1.364-1.365.

E. FOURNEAU. — *Ann. Méd.-Chir.*, 3, 1938, p. 59-60.

E. FOURNEAU, J. TREFOUEL & M^me TREFOUEL, F. NITTI, & D. BOVET. — Compte-rendu *Soc. Biol.*, 122, 1936, p. 258-259.

A.-T. FULLER. — *Lancet*, 1, 1937, p. 194-198.

P. GANGULI. — *Calcutta Méd. Rev.*, 1, 1939, p. 420-422.

A. GERMAIN, & G. GAUTRON. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 55, 1939, p. 103-109.

A. GERMAIN, G. GAUTRON, & P. MORAND. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 167-173.

Ch. GERNEZ, & Cl. HURIEZ. — *Conc. Méd.*, n° 2, 12 janvier 1941, p. 63.

P. GLEY, & A. GIRARD. — *Presse Méd.*, 45, 1937, p. 1.291-1.292.

J.-J. GOURNAY, & J. LINGLIN. — *Méd. Inf.*, 46, 1939, p. 237-252.

J.-J. GOURNAY, & P. MOLITOR. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 163-166.

M. JANBON, J. BIGONNET, & P. BELVEZE. — *Pr. Méd.*, 2, 1939, p. 1.237-1.238.

B. LE BOURDELLES, & CAROLI. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 152-156.

M. LELONG, & TETREAU. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 195-200.

G. LEMAIRE, GILLOT, & RAYNAL. — *Algérie Méd.*, 42, 1938, p. 465-469.

A. LEMIERRE. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 211-214.

E. LESNE, & D. RONGET. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 214-217.

LUIGI. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 166-167.

B.-G. MAEGRAITH, & R.-L. VOLLUM. — *Brit. Méd. J.*, 2, 1938, p. 985-986.

R.-A. MARQUEZY, C.-L. LAUNAY, & M^lle E. MAGE. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 54, 1938, p. 1.459-1.466.

R.-A. MARQUEZY, L. BRUMPT, & J. THOMAS. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 173-180.

E.-K. MARSHALL J.-R., K. EMERSON J.-R., & W.-C. CUTTING. — *J. Amer. Ass.*, 108, 1937, p. 953-957.

R. MARTIN. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 54, 1938, p. 1.175-1.195.

R. MARTIN, & A. DELAUNAY. — *Bull. Soc. Péd. Paris*, 35, 1937, p. 382-397.

— *Presse Méd.*, 45, 1937, p. 1.406-1.409.

R. MARTIN, BIGNOTTI, JAMES, & GUIARD. — *Arch. Méd. Enf.*, 42, 1939, p. 321-342.

R. MARTIN, P. SICARD, & N. BOUCART. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 180-195.

Ch. MASSIAS, NGUYEN-DINH-HAO, & TRAN-VAN-BANG. — *Ann. Ecole supér. Méd. et Phar. Indochine*, 4, 1940, p. 13-20.

Ch. MASSIAS, DANG-HUY-LOC, & TRAN-VAN-BANG. — *Ann. Ecole supér. Méd. et Pharm. Indochine*, 4, 1940, p. 21-23.

E. MAY, E. PRUNET, R. FROYEZ & R. GENEVRIER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 156-159.

J. MORNET, & G. DE LECLUSE. — *Presse Méd.*, 46, 1938, p. 928.

G. MURAZ, H. CHIRLE, & A. QUEGUINIER. — *Pr. Méd.*, 46, 1938, 2, p. 1.113-1.116.

L. MUSSO. — *Rev. Gén. Méd. et Chir. de l'Afr. Nord et Col. franç.*, 438, 1939, p. 1.648-1.660.

J. ODINET, & J. LINGLIN. — *Bull. et Mém. Soc. de Thérap.*, 73, 1938, p. 202-210.

PERIN, & GUERAULT. — *Presse Méd.*, 2, 1939, p. 1.234.

R. POINSO, P. CLAUDO, J. AUBANEL, & M^lle^ A. DE BALMANN. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 55, 1939, p. 891-896.

R. POINSO, J. AUBANEL, & M^lle^ CAEN. — *Marseille Méd.*, 1, 1939, p. 841-848.

H. PROOM. — *Lancet*, 1, 1937, p. 16-18.

H. PROOM, & BUTTLE. — *Lancet*, 232, 1, 1937, p. 661.

PUJOL, & GUICHOU. — *Presse Méd.*, 2, 1938, p. 1.298.

R. RAMOS, E. MARTENS, & D. GONZALES. — *Semana Méd. Espan.*, 2, 1939, p. 2-7.

F. RATHERY, R. BOLZINGER, & PH. DECOURT. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56, 1940, p. 544.

A. RUSESCO, V. VOICULESCO, & A. DIACONU. — *Presse Méd.*, 48, 1940, p. 471-473.

M. SCHACHTER-NANCY. — *Gaz. Hôp.*, 111, 1938, p. 1.609-1.612.

F.-F. SCHWENTKER, S. GELMAN, & P.-H. LONG. — *J. Amer. Med. Ass.*, 108, 1937, p. 1.407-1.408.

H. SLOBOZIANO. — *Romania Med.*, 16, 1938, p. 275-277.

R. TIFFENEAU, & J.-J. MEYER. — *Paris Méd.*, 2, 1937, p. 215-220.

L. TIXIER. — *Arch. Méd. Enf.*, 41, 1938, p. 609-632.

J. TREFOUEL & M^me^ TREFOUEL, F. NITTI, & D. BOVET. — *Compte-Rendu Soc. Biol.*, 120, 1935, p. 755-758.

A. TZANCK, J. ARNOUS, & J.-P. PAILLAS. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 55, 1939, p. 576-580.

B. WEILL-HALLE, J.J. MEYER, & R. TIFFENEAU. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 53, 1937, p. 1.255-1.265.

B. WEILL-HALLE, COCHEME, & M^lle^ LAUTMANN. — *Bull. et Mém. Soc. de Péd. Paris*, 36, 1938, p. 103-107.

L.-E.-H. WHITBY. — *Lancet*, 1, 1938, p. 1.210-1.212.

R. WIEN, — *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 11, 1938, p. 217-224.

WILLIEN. — *J. Amer. Med. Ass.*, 110, 1938, p. 630-632.

L.-K. WOLFF [d'Utrech]. — *Bruxelles Méd.*, 18, 1938, p. 1.506-1.513.

M^me^ ZADGOUN, & M^lle^ OEMISCHEN. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 54, 1938, p. 1.571-1.575.

J.-F. ZENDEL, & D. GREENBERG. — *New York state J. Med.*, 37, 1937, p. 1.744-1.748.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 17

Chapitre Premier

HISTORIQUE DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE ET DE SES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS 21

Chapitre II

LES SULFAMIDES 31

I. - Faits expérimentaux 31

II. - Faits cliniques 40

Chapitre III

EMPLOI DES SULFAMIDES DANS LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE. — VOIES EMPLOYÉES ET RÉSULTATS 53

Chapitre IV

TRAITEMENT MIXTE DES MÉNINGITES CÉRÉBRO-SPINALES A MÉNINGOCOQUES. — RÉSULTATS ET COMMENTAIRES 63

Chapitre V

OBSERVATIONS 75

Chapitre VI

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DU TRAITEMENT SULFAMIDÉ 125

Chapitre VII

TRAITEMENT ET POSOLOGIE 137

Chapitre VIII

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 147

BIBLIOGRAPHIE 153

VU :

Le Président de Thèse, — *Le Doyen,*

SÉNEVET. — LEBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 19 Juin 1941.

Le Recteur,

HARDY.

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine